Nº D'ORDRE au C.N.R.S.
A.O 10037

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Lionel GODEFROY

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES

Soutenue le 10 JUIL 1974

MM.	P. PASTOUR	Recteur de l'Académie NANCY - METZ	Président
	P. DUHAMEL	Professeur de la Faculté des Sciences de ROUEN	Examinateurs
	G. QUEGUINER	Professeur de l'I.U.T. de ROUEN	

Nº D'ORDRE au C.N.R.S.
A.O 10037

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE ROUEN

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR-INGÉNIEUR

par

Lionel GODEFROY

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES

Soutenue le

MM.	P. PASTOUR,	Recteur de l'Académie NANCY - METZ	Président
	P. DUHAMEL,	Professeur de la Faculté des Sciences de ROUEN	Examinateurs
	G. QUEGUINER,	Professeur de l'I.U.T. de ROUEN	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

J'exprime ma vive reconnaissance à Monsieur PASTOUR, Recteur de l'Académie de Nancy, pour la bienveillante sollicitude dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie Monsieur DUHAMEL d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

J'assure Monsieur QUEGUINER de ma profonde gratitude pour l'amabilité et la compétence avec lesquelles il m'a conseillé et encouragé au cours de ce travail.

Je remercie Monsieur DARRIGO de m'avoir accueilli dans les laboratoires de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen.

Enfin, que tous mes camarades de laboratoire ainsi que toutes les personnes qui m'ont aidé trouvent ici l'expression de mes remerciements.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544711_0032

S O M M A I R E

INTRODUCTION 1

I - PROPRIETES CHIMIQUES DES PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES 6

A. SYNTHESE 7

B. ACTION D'ORGANOMETALLIQUES 9

C. ACTION DE CARBANIONS DE CETONES 14

D. ACTION D'IODURES D'ALKYLE 17

II - PROPRIETES CHIMIQUES DE PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES SUBSTITUEES EN 4 23

A. HYDROXY-4 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES 23

Action du diazométhane sur :

(1) Hydroxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 23

(2) Hydroxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 26

B. CHLORO-4 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES 29

(1) Action d'alcoolates alcalins 29

(2) Action de carbanions de cétones 30

(3) Action de l'azoture de sodium 36

C. HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES 39

(1) Synthèse de l'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 39

(2) Action d'aldéhyde et de cétones 40

(3) Action de β dicétones 42

III - SYNTHESE DE NOUVEAUX HETEROCYCLES AZOTES AROMATIQUES 46

A. SYNTHESE ET HYDROLYSE DES PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINES 47

(1) Synthèse à partir des hydrazino-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 47

(2) Hydrolyse des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidines 48

(3) Synthèse à partir de l'amino-2 (s-triazolyl -3')-3 pyridine et de l'amino-3 (s-triazolyl-3')-2 pyridine 52

B. SYNTHESE ET HYDROLYSE DES METHYL-3 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINES 54

(1) Synthèse 54

(2) Hydrolyse 55

C. SYNTHESE DES METHYL-5, ET DIMETHYL-3,5 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINES 58

D. SYNTHESE DE PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] TETRAZOLO [5,1-f] PYRIMIDINES 62

(1) Synthèse des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidines 62

(2) Synthèse des méthyl-5 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidines 63

CONCLUSIONS 65

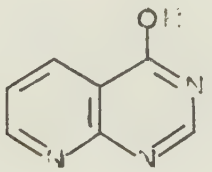
PARTIE EXPERIMENTALE ET MESURES PHYSIQUES

BIBLIOGRAPHIE

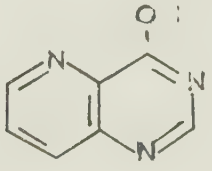
INTRODUCTION

Dans le cadre général du travail entrepris sur les polyazanaphtalènes au laboratoire de chimie des hétérocycles de l'Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen, nous avons plus particulièrement étudié les pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines.

Il faut remonter en 1923 pour voir apparaître dans la littérature la synthèse et la description du premier dérivé de la pyrido [2,3-d] pyrimidine : l'hydroxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine (1). Ce produit a été préparé par L. Klisiecki et E. Sucharda, à partir de l'acide amino-2 nicotinique (2).

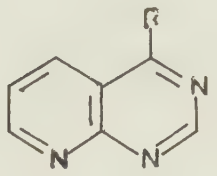


C'est en 1946, soit 23 ans plus tard, qu'est synthétisé le premier dérivé de la pyrido [3,2-d] pyrimidine, l'hydroxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine (3) par C.C. Price et D.Y. Curtin, à partir de l'acide amino-3 picolinique (4).



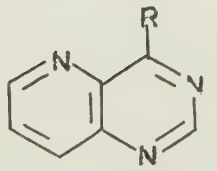
Ces deux synthèses réalisées à partir d'isomères de la pyridine ouvraient la voie à la préparation d'un grand nombre de dérivés polysubstitués de ces deux hétérocycles.

En particulier, un certain nombre de dérivés monosubstitués en position 4 ont été obtenus :



(R = Cl, NH_2, SH, $NHNH_2$ (5).)

et

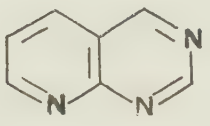


(R = NH_2 (6), Cl (7).)

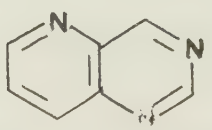
C'est en 1956 qu'est décrit pour la première fois le picrate de la pyrido [3,2-d] pyrimidine (8) préparé par V. Oakes, R. Pascoe et H.N. Rydon qui réduisent la dichloro-2,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine (9).

Nous devons attendre les travaux de W.L.F. Armarégo en 1961-62, pour que soit réalisée la synthèse des deux hétérocycles fondamentaux :

la pyrido [2,3-d] pyrimidine (7)



et la pyrido [3,2-d] pyrimidine (7)



A ce jour, un grand nombre de dérivés polysubstitués des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines ont été synthétisés ; un certain nombre d'entre eux se sont révélés posséder un pouvoir thérapeutique réel, par exemple en tant qu'inhibiteur de la croissance de microorganismes (9), en particulier de certaines bactéries pathogènes (10) ; d'autres propriétés biologiques ont aussi été découvertes et étudiées (11) à (15).

Un certain nombre de propriétés physiques des dérivés monosubstitués (en -4 en particulier) et des hétérocycles de

base ont été publiées : (16) à (28) ; les propriétés chimiques de ces produits ne sont, par contre, que peu étudiées. Toutefois, on peut citer un certain nombre de travaux intéressants :

- une étude sur l'hydratation des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines par W.L.F. Armarégo en 1961-62 (7).

- la deutériation sur le sommet 4 de ces deux hétérocycles qui a permis de définir les déplacements chimiques des protons en 2 et 4, par W.L.F. Armarégo : (25).

- les études de Higashino Takéo et Hayashi Eisaku en 1970 (29) sur la chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine et sur la pyrido [2,3-d] pyrimidine. Ces Japonais ont étudié l'action de carbanions de cétones et l'action du méthylate de sodium sur la chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine.

Pour notre part, nous avons voulu compléter l'étude des propriétés des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines.

En particulier, nous avons soumis la pyrido [3,2-d] pyrimidine à l'action d'organo-métalliques et à l'action de carbanions de cétones et les deux hétérocycles à l'action d'iodures d'alkyle.

Nous avons également étudié les hydroxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines, les chloro-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines et les hydrazino-4 [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines.

Nous avons synthétisé de nouveaux hétérocycles à noyaux condensés dont les pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines

forment une partie du squelette.

Enfin, nous avons synthétisé quelques dérivés de ces nouveaux hétérocycles.

I - PROPRIETES CHIMIQUES

DES PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES

Nous avons voulu déterminer la réactivité relative des différents sommets azotés et carbonés de ces hétérocycles vis-à-vis de certains types de réactifs : organométalliques, carbanions de cétones et iodures d'alkyle.

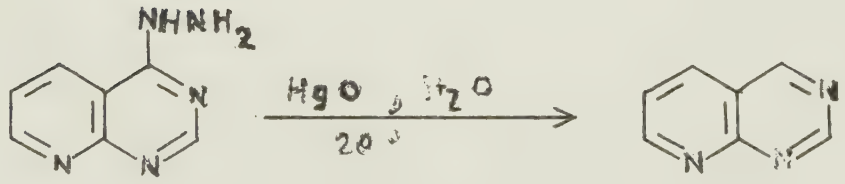
Nous avons d'abord étudié les synthèses des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines afin d'essayer de les rendre plus aisées.

A - SYNTHESE DES PYRIDO [2,3-d] et [3,2-d] PYRIMIDINES

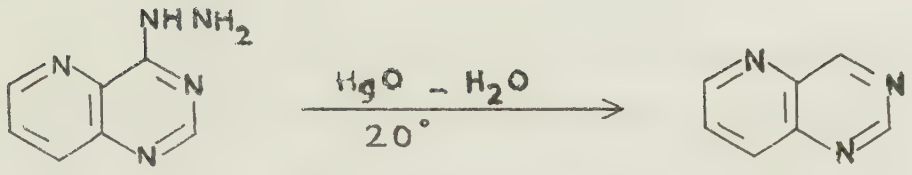
La synthèse de la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2 a été réalisée par W.L.F. Armarégo (7) en dégradant la paratoluènesulfonylhydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine en milieu basique dans un mélange d'eau et d'éthylèneglycol. Cette technique n'a pas permis à Armarégo d'obtenir commodément la pyrido [2,3-d] pyrimidine 1.

Il a isolé cette dernière en condensant la formamido-2 formyl-3 pyridine avec l'ammoniac en solution saturée dans le méthanol et sous pression.

Nous avons voulu simplifier la préparation des deux hétérocycles. Pour cela, nous avons oxydé l'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et l'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 (31), par l'oxyde mercurique. Cette oxydation conduite dans l'eau et à température ordinaire fournit respectivement la pyrido [2,3-d] pyrimidine 1 et la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2.



3 4



4 2

Cette nouvelle synthèse des deux hétérocycles 1 et 2 s'effectue avec des rendements de l'ordre de 30 % donc comparables à ceux des méthodes connues (7) et (29) mais elle présente l'avantage d'être plus commode.

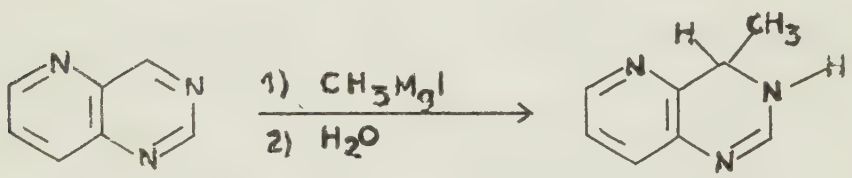
B - ACTION D'ORGANOMETALLIQUES

L'étude de l'action d'organomagnésiens sur l'hétérocycle 1 par Higashino Takéo et Hayashi Eisaku (29) montre que l'attaque des organomagnésiens s'effectue sur la liaison -3,4 de l'hétérocycle.

Nous avons obtenu des résultats analogues avec la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2.

Résultats :

L'iodure de méthylmagnésium en solution dans l'éther réagit à la température de reflux de l'éther sur la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2 pour former la méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5.



2 5

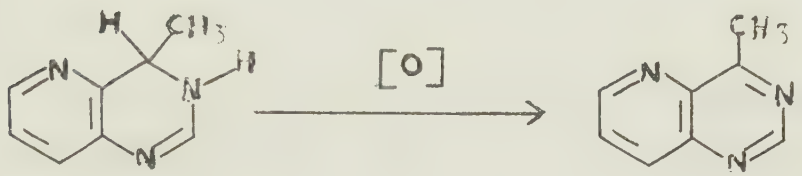
Le dérivé 5 est très sensible à l'oxydation par l'oxygène de l'air mais nous avons toutefois réussi à tracer son spectre infrarouge et son spectre de résonance magnétique nucléaire.

On remarque, sur le spectre infrarouge, la bande d'absorption à 3200 cm^{-1} caractéristique de la vibration ν (N-H) et à

2960 et 2925 cm^{-1} les bandes d'absorption caractéristiques des vibrations ν (C-H) aliphatique.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire fait apparaître un couplage de 6,5 Hz entre le méthyle δ = 1,55 ppm et le proton-4 δ = 4,90 ppm.

Par l'oxydation à l'air du dérivé 5, on obtient la méthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 6.



5 6

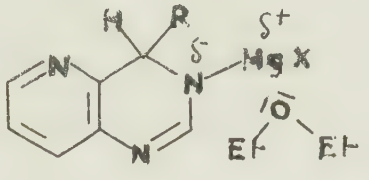
Ce composé 6, obtenu par une synthèse univoque décrite en III B 2, nous permet d'affirmer que c'est bien la liaison -3,4 de l'hétérocycle 2 qui a été attaquée par l'organomagnésien.

Par ailleurs, dans le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit d'oxydation 6, nous avons aussi remarqué, pour le proton 4, la disparition du couplage à longue distance : J(4,8).

Nous avons cherché, mais en vain, à provoquer l'attaque de la liaison -1,2, soit en utilisant un large excès d'organomagnésien, soit en utilisant un organométallique plus réactif : le méthyl lithium en large excès et à chaud.

Dans tous les cas, nous n'obtenons que le produit d'addition 5.

Ceci peut s'expliquer en étudiant la structure du complexe intermédiaire formé.

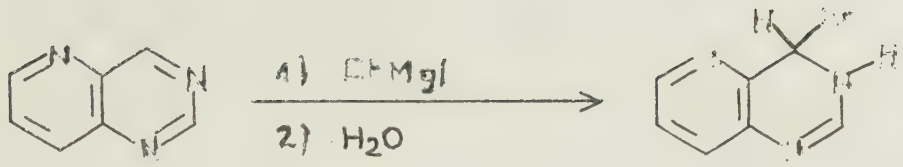


Nous voyons qu'il y a, pour une deuxième attaque, à la fois une gène stérique due à la solvatation du complexe et une répulsion électrostatique due à la charge δ^- de l'azote 3.

Nous avons également étudié l'action d'autres organométalliques ; nous avons fait réagir sur l'hétérocycle 2 et dans les mêmes conditions opératoires que pour l'iodure de méthyl magnésium, successivement : l'iodure d'éthyl magnésium, l'iodure de n-propyl magnésium et l'iodure de n-butyl magnésium.

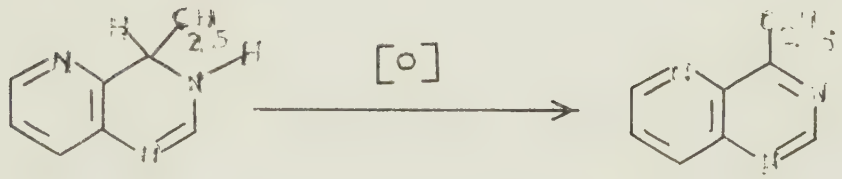
Dans tous les cas, l'attaque est identique et les produits obtenus sont tous facilement oxydables par l'oxygène de l'air.

Seule l'éthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 7 a pu être mise en évidence par son spectre infrarouge et son spectre de résonance magnétique nucléaire.



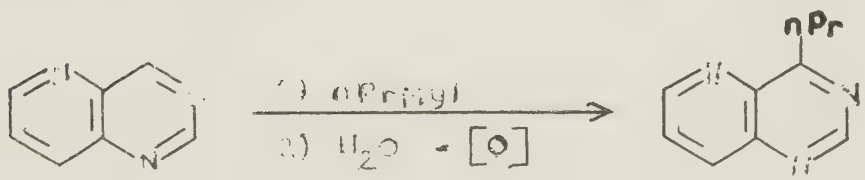
2 7

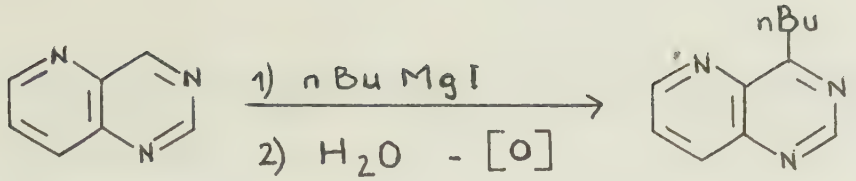
La forme oxydée de ce composé 7, l'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 8 a été obtenue par une synthèse univoque en III B 2.



7 8

Avec l'iodure de n-propyl magnésium et l'iodure de n-butyl magnésium, nous n'avons pu mettre en évidence que la forme oxydée, soit respectivement la n-propyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 9 et la n-butyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 10.

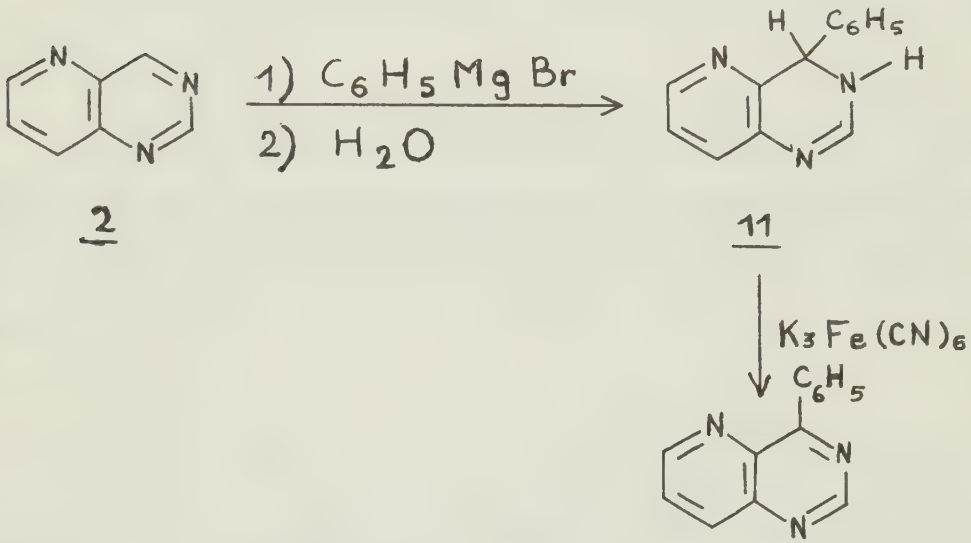




2 10

Avec le bromure de phényl magnésium, nous avons obtenu la phényl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 11.

Ce produit est moins oxydable à l'air que ses homologues en série aliphatique. Son oxydation par le ferricyanure de potassium donne la phényl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 12.



2 11 12

Le résultat est identique si on remplace le bromure de phényl magnésium par le phényl lithium même en excès et à chaud.

C - ACTION DE CARBANIONS DE CETONES SUR LA PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

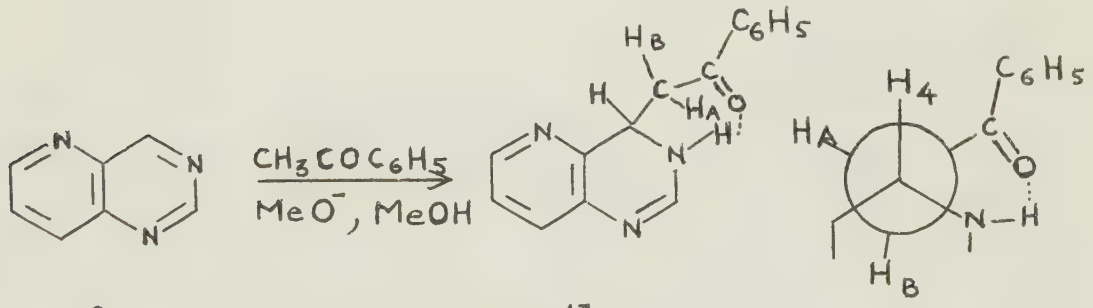
T. Higashino et E. Hayashi ont fait réagir le carbanion de l'acétophénone sur l'hétérocycle 1. Ils ont obtenu le produit d'addition sur la liaison -3,4 de cet hétérocycle.

Nous avons repris cette étude avec la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2 et deux carbanions de cétones : le carbanion de l'acétophénone et celui de l'éthylphénylcétone.

Résultats

La liaison touchée est, là encore, la liaison -3,4 de l'hétérocycle 2.

Le carbanion de l'acétophénone réagit sur l'hétérocycle 2 à froid et en présence de méthylate de sodium pour former la (oxo-2' phényl-2' éthyl)-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 13.



2 13

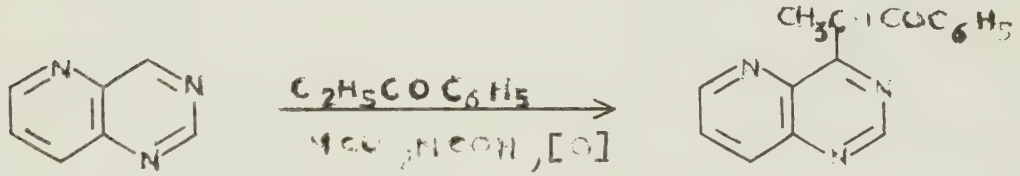
Le spectre infrarouge de ce composé d'addition 13 fait apparaître clairement une bande d'absorption à 3180 cm^{-1} due à

à la vibration ν (N-H), des bandes d'absorption à 2990, 2930 et 2910 cm^{-1} dues aux vibrations ν (C-H) aliphatique et une bande d'absorption à 1680 cm^{-1} due à la vibration ν (C=O).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire fait apparaître un système A B X très net pour les protons H_4, HA et HB avec, en particulier, un couplage HA-HB de 18 Hz. Cette différence observée pour les protons HA et HB peut être due à la présence des différents substituants sur le carbone asymétrique voisin du sommet 4 de l'hétérocycle ; elle peut être aussi provoquée par une gène stérique et surtout par la liaison hydrogène C=O....H-N empêchant la rotation.

Il ne nous a pas été possible d'oxyder ce composé 13.

Par contre, en faisant réagir, dans les mêmes conditions, le carbanion de l'éthylphénylcétone sur l'hétérocycle 2, nous n'obtenons que la forme oxydée : la (oxo-1' phényl-1' propyl-2') -4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 14.



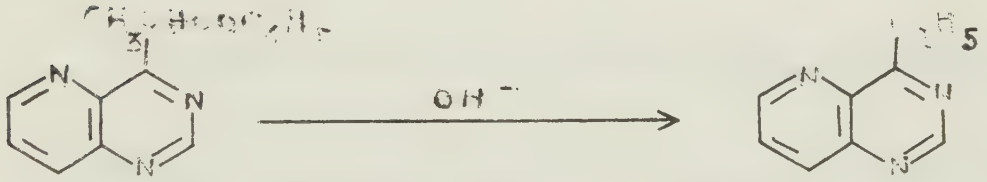
2 14

Le spectre infrarouge du dérivé 14 présente des bandes d'absorption à 2985, 2970 et 2925 cm^{-1} correspondant aux

vibrations ν (C-H) aliphatique et une bande d'absorption à 1690 cm^{-1} correspondant à la vibration ν (C=O).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire est formé en particulier d'un doublet à 1,74 ppm correspondant au groupe CH_3 et d'un triplet à 6,19 ppm correspondant au CH voisin, le couplage étant de 7 Hz ; de plus, il n'y a pas de couplage à longue distance pour le proton 8 de la pyridine.

Nous avons confirmé la formule du produit 14 en débenzoylant ce dernier en présence de soude. Nous avons obtenu un produit identique au composé 8 : l'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine (II B 2).



44 8

D - ACTION D'IODURES D'ALKYLE

Nous avons voulu déterminer quel était l'azote le plus nucléophile lorsqu'on fait agir les iodures d'alkyle sur les pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines. Nous avons donc étudié la structure des sels d'ammonium quaternaire formés.

Nous les avons identifiés par différentes méthodes :

- étude du spectre de résonance magnétique nucléaire.
- étude de certains hydrates formés.
- transformation chimique (réduction - oxydation) puis comparaison des produits obtenus avec des produits connus.

Résultats

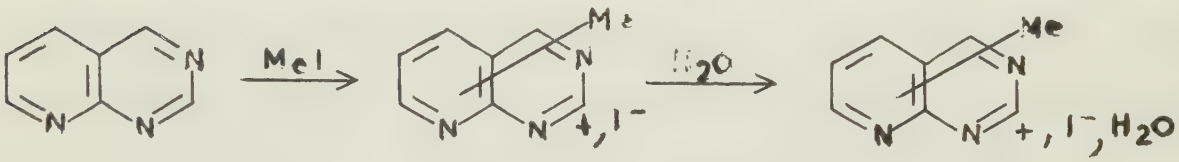
(1) Action d'iodures d'alkyle sur la pyrido [2,3-d] pyrimidine

Nous avons fait réagir différents iodures d'alkyle sur la pyrido [2,3-d] pyrimidine 1 dans un mélange de benzène et d'acétonitrile qui favorise les réactions SN2 de ce type.

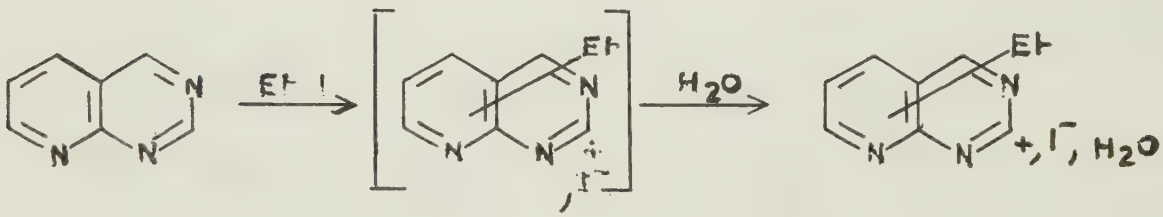
Nous avons constaté une différence de réactivité entre l'iodure de méthyle et l'iodure d'éthyle. L'iodure de méthyle, bien que plus réactif vis-à-vis de l'hétérocycle 1, reste peu réactif : le rendement en sel obtenu est de l'ordre de 24 % lorsque la réaction est effectuée à la température de reflux du solvant pendant une heure, ou quelques heures à température ordinaire. De plus, nous n'avons pas eu de réaction avec

l'iodure de n-propyle ou l'iodure de n-butyle en prolongeant le reflux plusieurs jours.

Autre constatation : les produits de réaction sont très sensibles à l'hydratation et seuls les hydrates ont pu être purifiés et analysés. Toutefois, il nous a été possible d'obtenir le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire de la forme anhydre correspondant à l'action de l'iodure de méthyle.



1 15 16



1 17

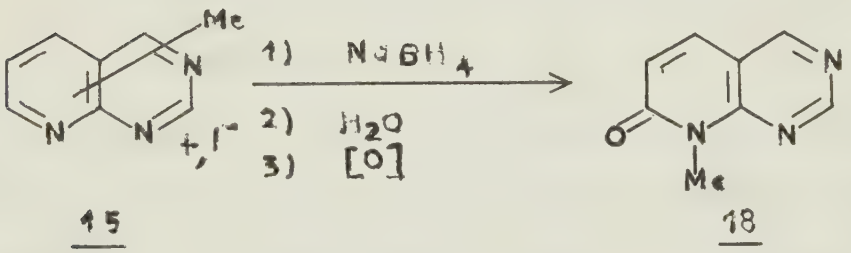
Dans les spectres de résonance magnétique nucléaire des sels 15, 16 et 17 dissous dans le diméthylsulfoxyde deutérié, nous constatons une nette modification de la constante de couplage des protons pyridiniques 6 et 7 par rapport à celle des protons 6 et 7 de l'hétérocycle 1, elle est pour ces sels de

l'ordre de 6 Hz et pour l'hétérocycle 1 de l'ordre de 4 Hz.

De plus, la liaison hydratée dans les sels 16 et 17 est une liaison du cycle pyrimidinique (-2,3 ou -3,4).

Ces constatations laissent supposer que c'est l'azote de la pyridine qui est quaternaire et l'hydratation doit alors s'effectuer sur la liaison -3,4 plus réactive que la liaison -2,3.

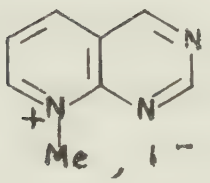
La transformation chimique effectuée sur le sel 15 nous a permis de déterminer quel était l'azote quaternaire. Nous avons d'abord réduit le produit 15 par l'hydroborure de sodium puis ensuite oxydé à l'air le produit de réduction. Nous avons obtenu la méthyl-8 oxo-7 dihydro-7,8 pyrido [2,3-d] pyrimidine 18.



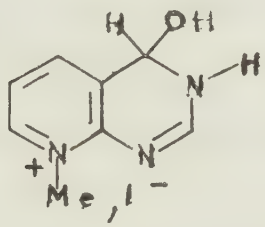
15 18

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit 18 dissous dans le deutérochloroforme fait apparaître les deux protons pyridiniques sous forme de deux doublets avec un couplage de 8,5 Hz à 7,75 et 6,81 ppm et les deux protons pyrimidiniques sous forme de deux singulets à 8,88 et 9,08 ppm.

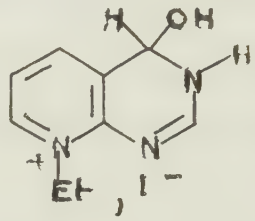
Tous les résultats sont concordants. L'azote le plus réactif vis-à-vis des iodures d'alkyle est pour l'hétérocycle 1 l'azote du cycle pyridinique. Les produits 15, 16 et 17 sont donc : l'iodure de méthyl-8 pyridinio [2,3-d] pyrimidine 15, l'iodure d'hydroxy-4 méthyl-8 dihydro -3,4 pyridinio [2,3-d] pyrimidine 16 et l'iodure d'éthyl-8 hydroxy-4 dihydro-3,4 pyridinio [2,3-d] pyrimidine 17.



15



16



17

(2) Action des iodures d'alkyle sur la pyrido [3,2-d] pyrimidine

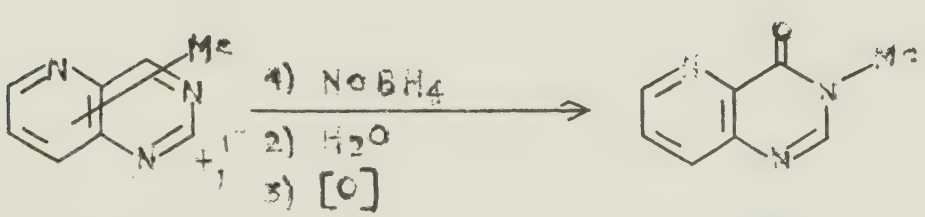
En faisant réagir différents iodures d'alkyle sur la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2, dans un mélange de benzène et d'acétonitrile, nous avons pu mettre en évidence une différence de réactivité de l'hétérocycle 2 par rapport à l'hétérocycle 1 : en effet, seul l'iodure de méthyle nous a permis d'obtenir un sel par action sur l'hétérocycle 2 et ceci uniquement au bout d'un mois et à froid. L'iodure d'éthyle, l'iodure de n-propyle et l'iodure de n-butyle n'ont pas réagi.

2 19

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit 19 hydraté est différent de celui de son homologue 16 : les constantes de couplage des protons pyridiniques sont du même ordre que celles de l'hétérocycle 2. Ceci laisse à penser que la fixation de l'iodure de méthyle s'effectue sur un azote du cycle pyrimidinique.

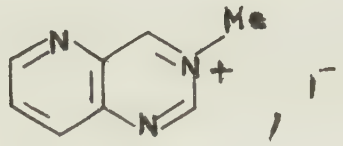
La transformation chimique du sel 19 permet de confirmer cette hypothèse et de préciser quel est l'azote quaternaire.

En effectuant une transformation chimique analogue à celle du sel 15, nous avons obtenu un produit qui se révèle identique à la méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 20, produit qui a été synthétisé par Capuano, Ebner et Schrepfer (30) et que nous avons nous-même obtenu par action du diazométhane sur l'hydroxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine (voir II A).



19 20

Le produit 19 est donc l'iodure de méthyl-3 pyrido [3,2-d] pyrimidinium.



19

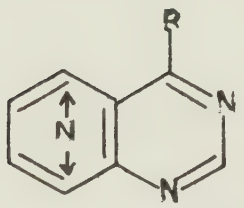
L'azote en -3 de la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2 est ici le plus nucléophile contrairement à ce que l'on observe dans le cas de la pyrido [2,3-d] pyrimidine 1 dont l'azote pyridinique est le plus nucléophile.

La pyrido [2,3-d] pyrimidine 1 est plus réactive que la pyrido [3,2-d] pyrimidine 2. Dans la pyrido [3,2-d] pyrimidine, les azotes se désactivent mutuellement.

II - PROPRIETES CHIMIQUES

DE PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES

SUBSTITUEES EN 4



A - R = OH

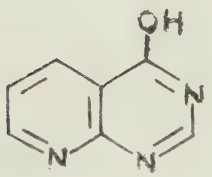
B - R = Cl

C - R = NH - NH_2

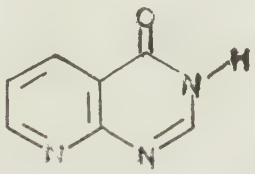
A - HYDROXY-4 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES

(1) Action du diazométhane

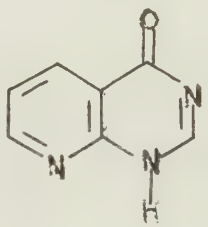
Nous avons étudié les hydroxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines afin de mettre en évidence les différentes formes tautomères de ces deux produits. Les différentes structures tautomères possibles sont les suivantes :



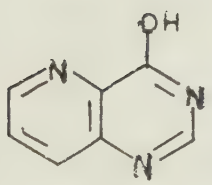
21a



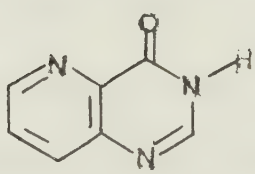
21b



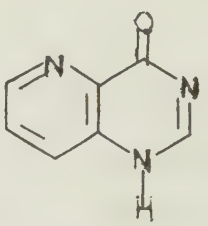
21c



22a



22b



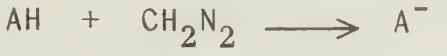
22c

Les spectres infrarouge et ultraviolet (17) laissent apparaître des groupes N-H, O-H et C=O et permettent donc de montrer l'existence de différentes formes tautomères, dans les conditions de mesure.

Nous nous proposons de mettre en évidence les formes tautomères dans différents solvants, par blocage de ces formes.

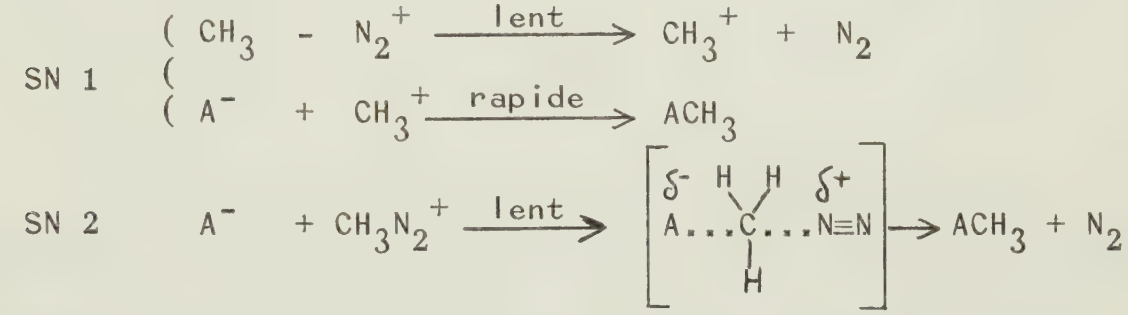
Nous avons utilisé pour cela la méthylation par le diazométhane.

Les mécanismes de méthylation par le diazométhane sont bien connue. Après une réaction du type acide-base :



$$AH + CH_2N_2 \longrightarrow A^- + CH_3N_2^+$$

les substitutions nucléophiles peuvent s'effectuer de deux façons :



$$\text{SN 1} \quad \begin{cases} CH_3 - N_2^+ \xrightarrow{\text{lent}} CH_3^+ + N_2 \\ A^- + CH_3^+ \xrightarrow{\text{rapide}} ACH_3 \end{cases}$$

$$\text{SN 2} \quad A^- + CH_3N_2^+ \xrightarrow{\text{lent}} \left[A \cdots \overset{\delta-}{C}(H)(H) \cdots \overset{\delta+}{N} \equiv N \right] \longrightarrow ACH_3 + N_2$$

On obtiendra de préférence des dérivés O-méthylés par des substitutions de type SN 1 et des dérivés N-méthylés par des substitutions de type SN 2.

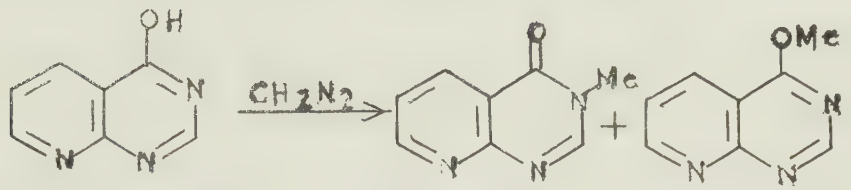
Or, comme les substitutions de type SN 1 sont favorisées dans les solvants polaires au détriment de celles de type SN 2, on ne pourra en aucun cas prétendre doser de façon précise les formes tautomères présentes dans le milieu réactionnel, d'autant plus que d'autres facteurs entrent en jeu : l'encombrement stérique, les effets électroniques, les conditions opératoires et l'acidité des formes tautomères.

Nous avons donc étudié la méthylation des formes tautomères des hydroxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 21 et 22 dans trois solvants : le benzène, l'éther et le diméthylformamide. La réaction a lieu à froid en présence d'un

excès de diazométhane fraîchement préparé.

Résultats

(1) hydroxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 21

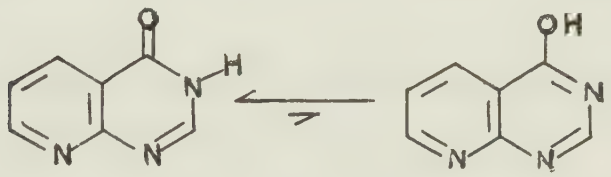


21 23 24

Nous obtenons la méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 23 et la méthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 24 (29). Les dosages sont effectués par l'intégration des signaux des groupes méthyles en résonance magnétique nucléaire. Nous constatons que ces deux produits sont présents quelque soit le solvant utilisé, on peut donc en conclure que les deux formes tautomères a et b du produit 21 sont présents dans les trois solvants.

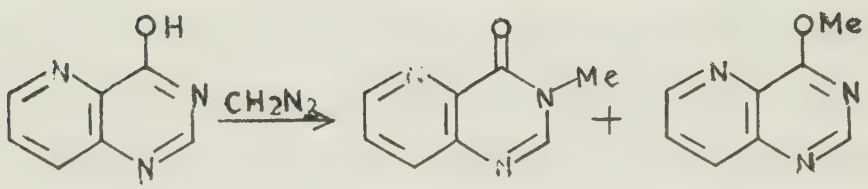
SOLVANT	% de 23	% de 24
BENZENE	72	28
ETHER	76	24
DIMETHYLFORMAMIDE	70	30

On constate l'influence assez faible du solvant sur les proportions relatives des deux formes et une O-méthylation plus importante dans le cas du solvant le plus polaire : le diméthylformamide, ainsi qu'une petite anomalie de l'effet de solvant dans le cas de l'éther. Toutefois, c'est la forme N-méthylée 23 qui est la plus abondante et ceci même dans le diméthylformamide où sa formation est défavorisée. On peut donc dire que la forme tautomère 21b (lactame) est la plus abondante et qu'elle est présente à 70 % au moins par rapport à la forme 21a.



21b 21a

(2) hydroxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 22



22 20 25

Dans ce cas aussi, deux formes méthylées sont présentes : nous obtenons la méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 20 (30) et la méthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 25.

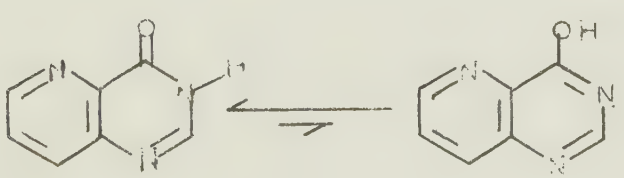
SOLVANT	% de 20	% de 25
BENZENE	82	18
ETHER	77	23
DIMETHYLFORMAMIDE	59	41

Les remarques, formulées pour son isomère 21, pour le produit 22, peuvent être reconduites :

- O-méthylation plus importante dans le cas du diméthylformamide plus polaire. Notons que l'effet de solvant est plus net ici.

- N-méthylation plus importante que la O-méthylation dans les trois solvants.

Donc ici encore, les conclusions seront identiques : présence dans les trois solvants des deux formes tautomères 22a et 22b, et la forme tautomère 22b est plus importante que la forme tautomère 22a et est présente à 60 % au moins.



22b 22a

En conclusion : dans le benzène, l'éther et le diméthylformamide, les hydroxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 21 et 22 sont présents sous leurs formes tautomères 21a et 21 b, 22a et 22b avec une proportion plus importante des formes lactames 21b et 22b.

Il est à noter qu'à l'état solide dans le KBr, les specres infrarouge des produits 21 et 22 présentent des pics intenses d'absorption à 1665 et 1670 cm^{-1} correspondant aux vibrations ν (C=O), donc là encore, c'est la forme oxo : 21 b et 22b qui est la plus abondante.

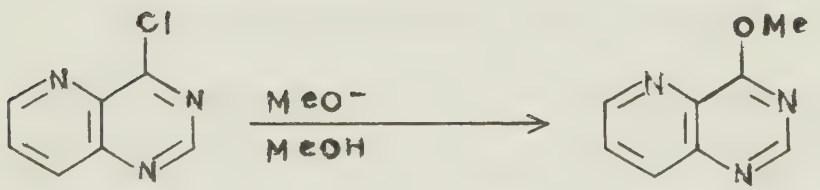
B - CHLORO-4 PYRIDO [2,3-d] et [3,2-d] PYRIMIDINES

(1) Action d'alcoolates de sodium

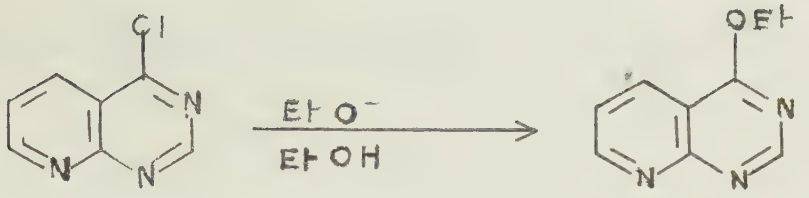
Nous avons voulu mettre en évidence la facilité de substitution du chlore par un groupe méthoxyle ou éthoxyle. Cette étude complète celle de T. Higashino et E. Hayashi (29) qui ont, en effet, obtenu la méthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 24 par action du méthylate de sodium dans l'alcool méthylique, sur la chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 26.

Résultats

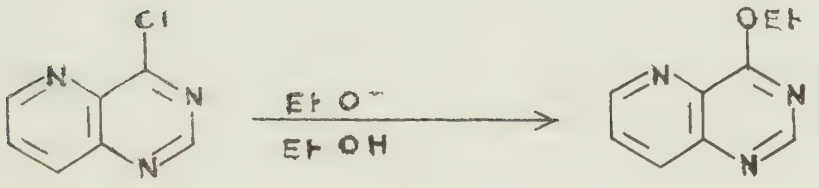
Nous avons, par la même méthode et à partir des chloro-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 26 et 27, obtenu très facilement à froid et au bout de quelques heures la méthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 25 (II A), l'éthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 28 et l'éthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 29.



27 25



26 28



27 29

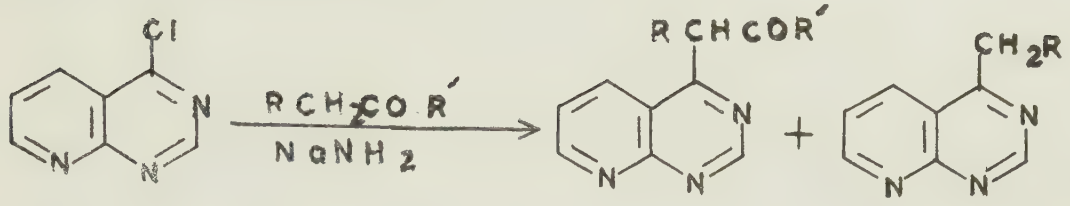
Rappelons que c'est par la comparaison des méthoxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 24 et 25 obtenus par cette méthode avec les produits obtenus au cours de la méthylation par le diazométhane des hydroxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 21 et 22 que nous avons mis en évidence les différentes formes tautomères de ces produits 21 et 22.

(2) Action de carbanions de cétones

Nous avons étudié l'action de carbanions de cétones sur la chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 et complété l'étude réalisée sur la chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 26 par T. Higashino et E. Hayashi (29).

Ces auteurs ont montré que les carbanions de cétones

réagissaient sur le dérivé chloré-4 suivant la réaction :



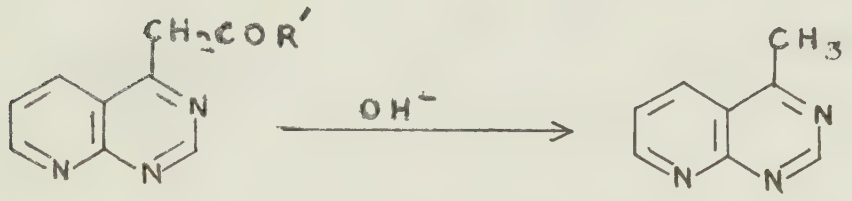
26 A B

CETONE	A		B
	R	R'	R
CH_3-CO-CH_3	H	CH_3	
CH_3-CO-C_6H_5	H	C_6H_5	
CH_3-CO-C_3H_7	H	C_3H_7	C_2H_5
CH_3-CO-C_2H_5			CH_3
C_2H_5-CO-C_2H_5			CH_3
C_2H_5-CO-C_6H_5			CH_3

Nous pouvons noter qu'ils ont obtenu, dans le cas de la butanone-2, les deux formes A et B et qu'ils ont obtenu l'éthyl-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine dans le cas où la cétone

de départ possède un groupe éthyle.

Enfin, ils ont hydrolysé les formes A obtenues, en milieu basique suivant la réaction :



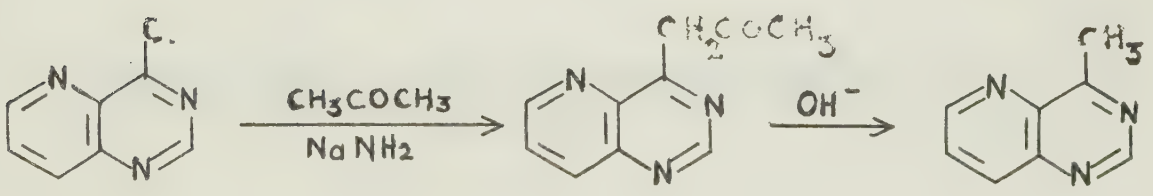
avec $R' = CH_3$

$R' = C_6H_5$

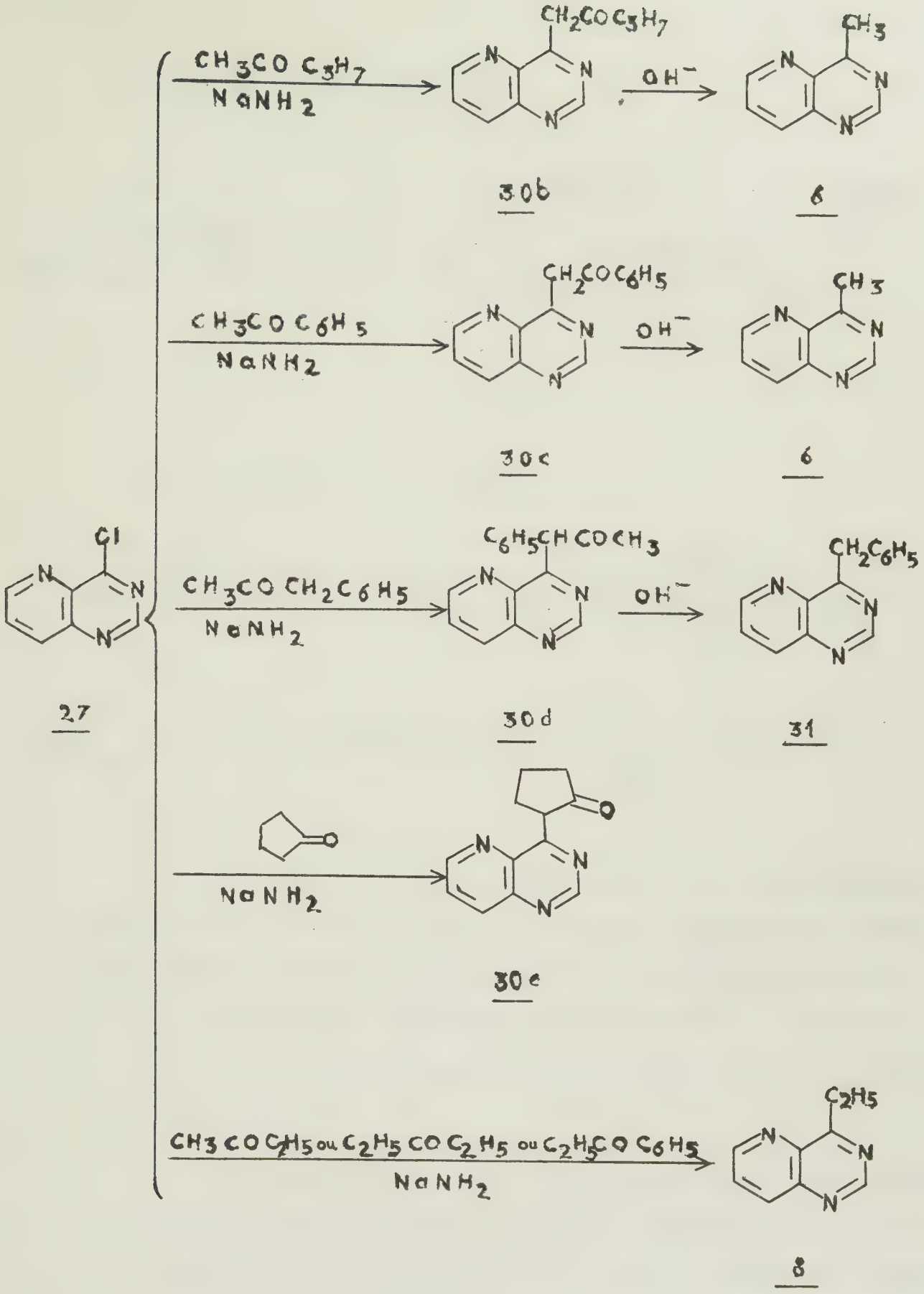
$R' = C_3H_7$

Nous avons donc étudié l'action de carbanions de cétones sur la chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 et complété l'étude réalisée sur la chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 26. Nous avons obtenu selon les cas, soit un produit A, soit un produit B. Nous avons hydrolysé en milieu basique les produits de type A (cétone).

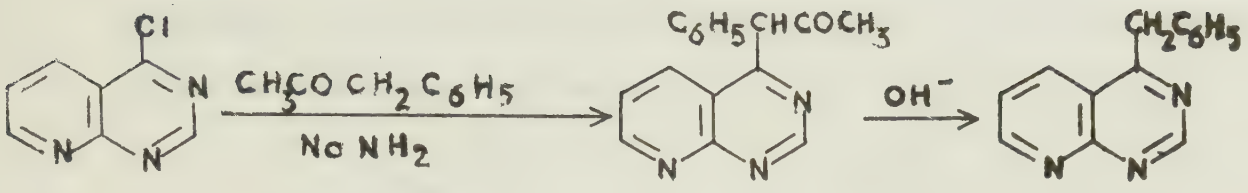
Avec le dérivé chloré 27 :



27 30a 6

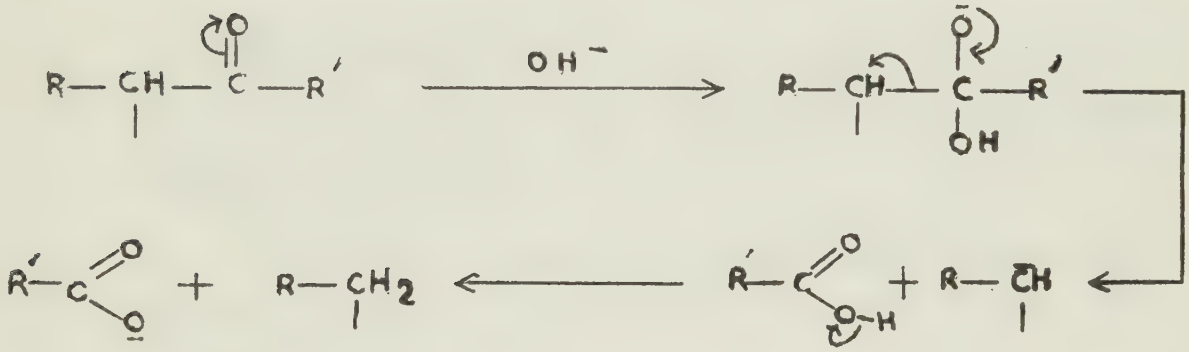

CH3CO C3H7
NaNH2
CH2CO C3H7
OH⁻
CH3
30b
6
CH3CO C6H5
NaNH2
CH2CO C6H5
OH⁻
CH3
30c
6
Cl
27
CH3CO CH2C6H5
NaNH2
C6H5CH CO CH3
OH⁻
CH2C6H5
30d
31
NaNH2
O
O
30e
CH3CO C2H5 ou C2H5 CO C2H5 ou C2H5CO C6H5
NaNH2
C2H5
8

et avec le dérivé chloré 26 :



26 30 F 32

Le mécanisme d'hydrolyse peut s'écrire :



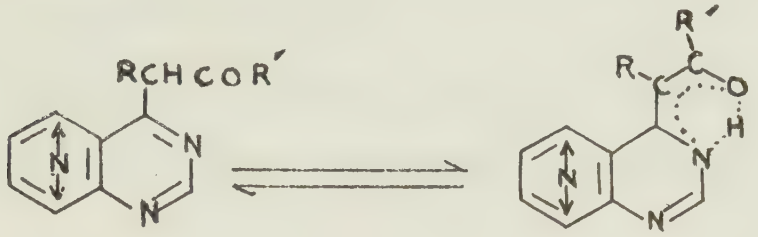
Nous voyons donc que les résultats sont très comparables pour les deux dérivés chlorés 26 et 27 avec une différence toutefois : nous n'avons pas obtenu en même temps dans le milieu réactionnel les formes A et B dans les cas étudiés.

Ces différentes réactions nous amènent à faire plusieurs constatations :

- on peut remarquer que les carbanions de cétones formés à partir de cétones du type C_2H_5-CO-R n'ont pas donné de cétone par action sur les dérivés chlorés 26 et 27 mais unique-

ment le dérivé éthylé en -4.

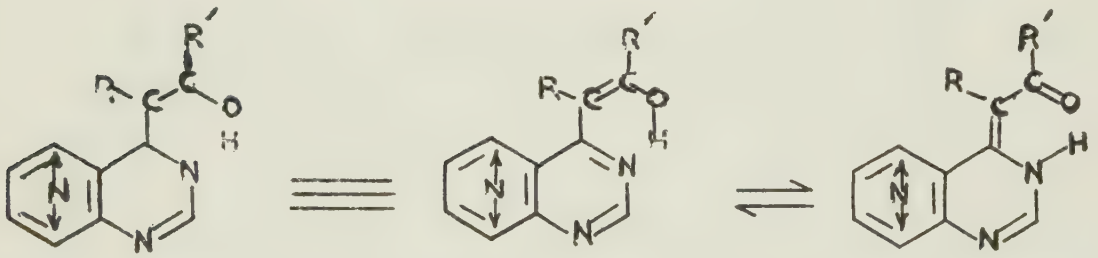
- autre remarque : comme l'ont aussi constaté les Japonais, les différentes cétones 30a à 30 f peuvent avoir plusieurs formes tautomères que l'on peut écrire :



A C

la forme A représentant la cétone pure et la forme C faisant intervenir la délocalisation des électrons π des doubles liaisons C=O et C=N.

Cette forme C peut d'ailleurs être écrite sous deux formes C_1 et C_2 :



C C1 C2

Ces formes tautomères A et C sont mises en évidence par l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire.

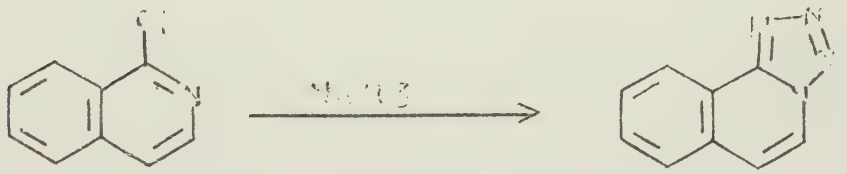
Ainsi, on remarque que, dans le deutérochloroforme, les produits 30c, 30d et 30f représentent exclusivement la forme C,

ce que l'on peut expliquer par la présence du radical aromatique (phényle) favorisant la délocalisation des électrons π des doubles liaisons C=O et C=N ; alors que les produits 30a, 30b et 30e existent sous les deux formes tautomères A et C dans un rapport voisin de 1.

L'étude des spectres infrarouge de ces produits, à l'état solide, ne permet pas de rejeter l'une ou l'autre forme tautomère.

(3) Action de l'azoture de sodium

Cette étude est intéressante car elle a permis de greffer un cycle tétrazole sur certains dérivés aromatiques hétérocycliques possédant un azote en α du carbone chloré. On crée ainsi de nouveaux hétérocycles aromatiques :

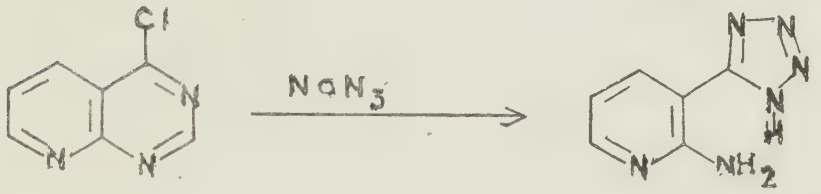


Nous avons recherché quelle était l'action de l'azoture de sodium sur les dérivés chlorés 26 et 27 dans le méthanol.

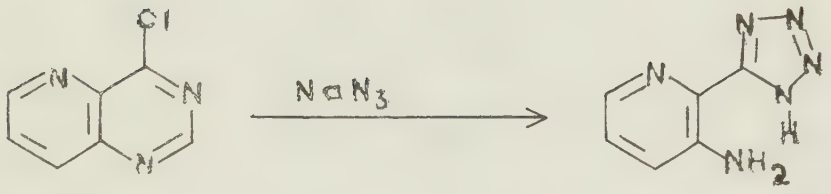
Résultats

L'azoture de sodium réagit à froid en quelques heures sur les dérivés chlorés 26 et 27 dans le méthanol. Mais la

réaction est différente de celle que nous avions prévue : nous avons bien obtenu le cycle tétrazolique mais corrélativement le cycle pyrimidinique s'est ouvert.



26 33



27 34

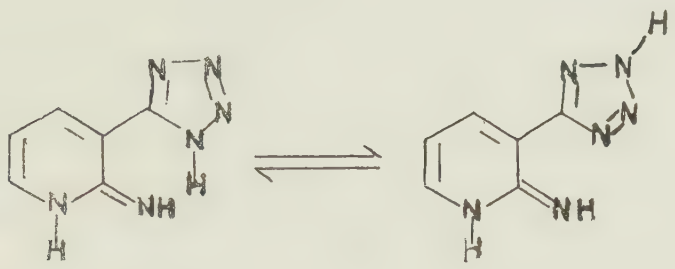
C'est ainsi que nous avons isolé l'amino-2 (tétrazolyl-5')-3 pyridine 33 et l'amino-3 (tétrazolyl-5')-2 pyridine 34, produits qui, à notre connaissance, ne sont pas décrits.

Ces deux produits peuvent exister sous plusieurs formes tautomères faisant intervenir le proton mobile du cycle tétrazole (en plus de la tautomérie de la fonction amine pyridinique pour le composé 33.)

A B

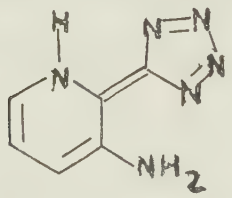
et une tautomérie particulière à chaque dérivé 33 et 34 :

pour le dérivé 33 :



C D

et pour le dérivé 34 :



E

La forme E présente les caractéristiques des formes "pyridones", ce que nous avons mis en évidence par l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire du produit 34 dissous dans le diméthylsulfoxyde deutérié. En effet, les signaux des protons 4 et 6 sortent sous forme d'un doublet à 4,83 ppm, et le proton 5 sous forme d'un triplet à 5,49 ppm. Ils présentent une constante de couplage $J_{4,5} = J_{5,6} \simeq 2,8$ Hz. Ce spectre est bien caractéristique d'une structure de type "pyridone".

C - HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] PYRIMIDINES

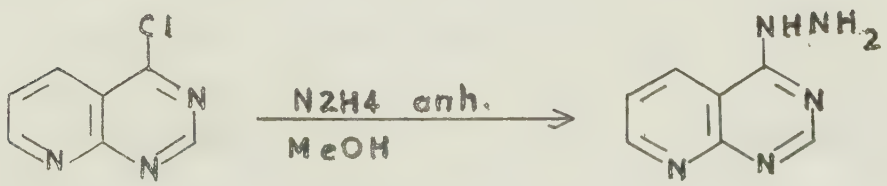
L'oxydation des hydrazino-4 pyrido [2,3-d] et[3,2-d] pyrimidines 3 et 4 présentée au paragraphe (I A) permet la synthèse des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 1 et 2.

Nous avons étudié, sur ces dérivés, l'action de cétones (II C_2), de β dicétones (II C_3) et nous avons aussi, dans la partie III, décrit la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés aromatiques à partir de ces dérivés hydraziniques 3 et 4.

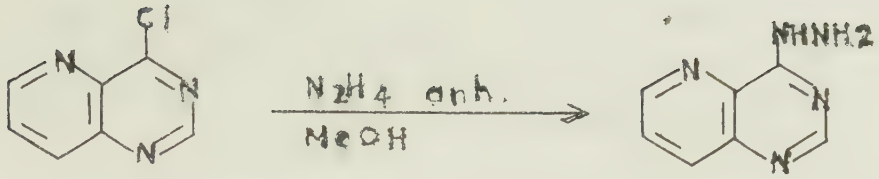
(1) Synthèse des hydrazino-4 pyrido [3,2-d] et [2,3-d] pyrimidines

L'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 a été synthétisé par R.K. Robins et G.H. Hitchings en 1955 (5) en faisant réagir à chaud de l'hydrazine hydratée sur la chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 26 avec un rendement de l'ordre de 51 %.

Nous avons obtenu les hydrazino-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 3 et 4 en faisant agir, à froid et dans le méthanol, de l'hydrazine anhydre sur les chloro-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 26 et 27 avec des rendements respectifs de l'ordre de 90 % et 80 %.



26 3



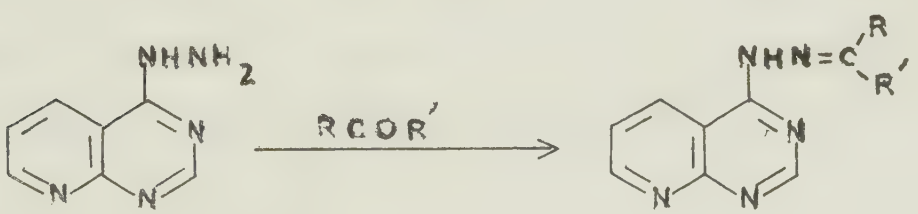
27 4

Le spectre infrarouge de l'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 est formé de bandes d'absorption à 3310, 3260 et 3180 cm^{-1} correspondant aux vibrations ν (NH). Le spectre de résonance magnétique nucléaire de ce produit 4 dissous dans le diméthylsulfoxyde deutérié, fait apparaître clairement les signaux correspondant aux protons 6, 2, 8, et 7 respectivement à 6,20 ; 5,93; 5,54 et 5,52 ppm avec des constantes de couplage pour les protons pyridiniques 6, 7 et 8 de : $J_{6,7}$ = 4 Hz ; $J_{6,8}$ = 1,8 Hz et $J_{7,8}$ = 8,5 Hz.

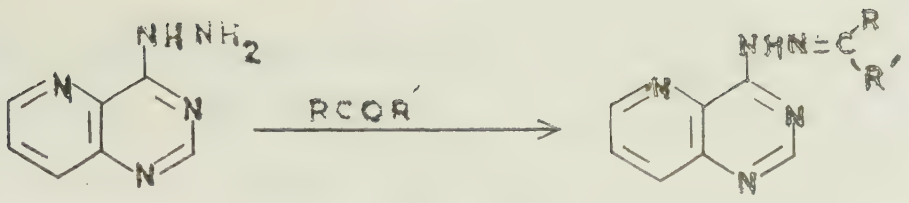
(2) Action d'aldéhyde et de cétones

Nous avons obtenu les hydrazones correspondantes en faisant agir à chaud différentes cétones ou aldéhyde soit à l'état pur, soit en présence de méthanol sur les hydrazino-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 3 et 4.

Nous avons obtenu comme prévu :



3 35



4 36

R	R'	35	36
CH_3	CH_3	35a	36a
CH_3	C_2H_5	35b	36b
CH_3	C_3H_7	35c	36c
CH_3	C_6H_5	35d	36d
CH_3	$CH_2C_6H_5$	35e	36e
C_2H_5	C_2H_5	35f	36f
C_2H_5	C_6H_5	35g	36g
H	C_6H_5	35h	36h

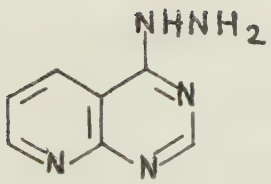
Ce sont des solides jaunes. Le spectre infrarouge de ces produits, en suspension dans KBr, est formé en particulier de bandes d'absorption caractéristiques de la vibration ν(NH) dans la région 3050 à 3160 cm^{-1} pour les corps 35a à 35h et dans la région 3150 à 3330 cm^{-1} pour les dérivés

36a à 36h, et de bandes d'absorption caractéristiques des vibrations ν (CH aliphatique) dans la région 2900 à 3000 cm^{-1} pour tous les produits 35 et 36.

(3) Action de β dicétones

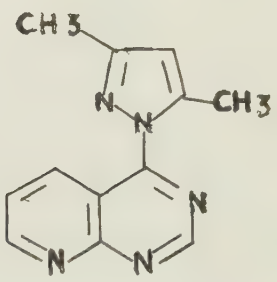
Cette réaction nous permet de fixer le cycle du pyrazole en position-4 sur les pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines.

Avec l'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3, nous avons obtenu des (pyrazolyl-1')-4 pyrido [2,3-d] pyrimidines.



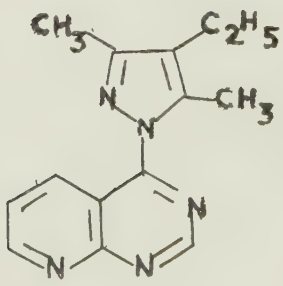
3

$CH_3CO\,CH_2CO\,CH_3$ →

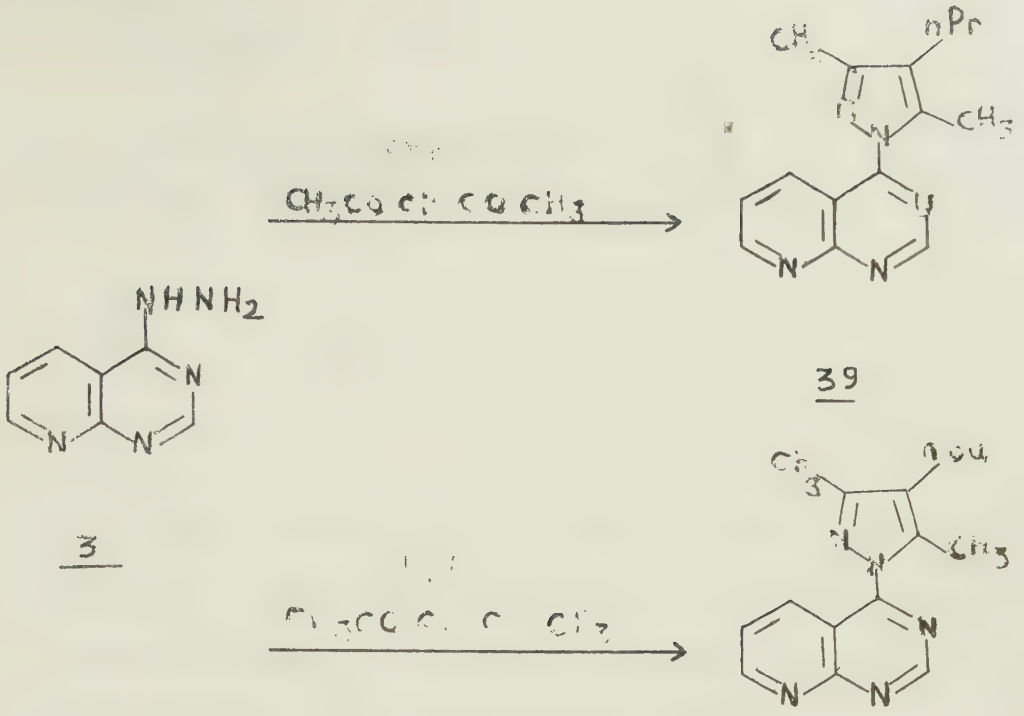


37

$CH_3CO\,\underset{C_2H_5}{CH}\,CO\,CH_3$ →



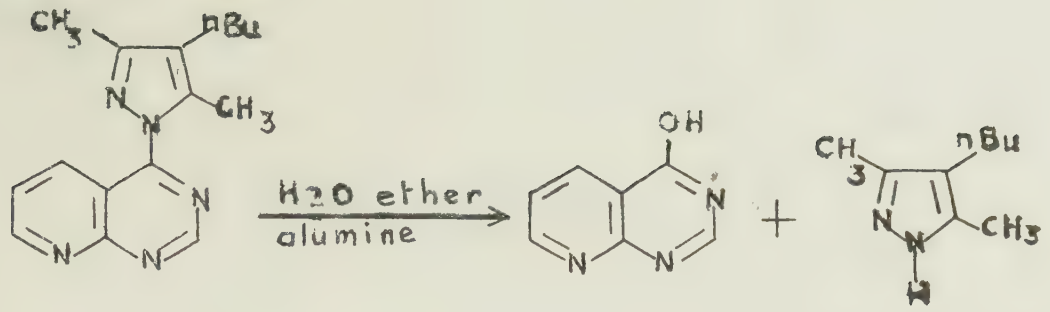
38



39

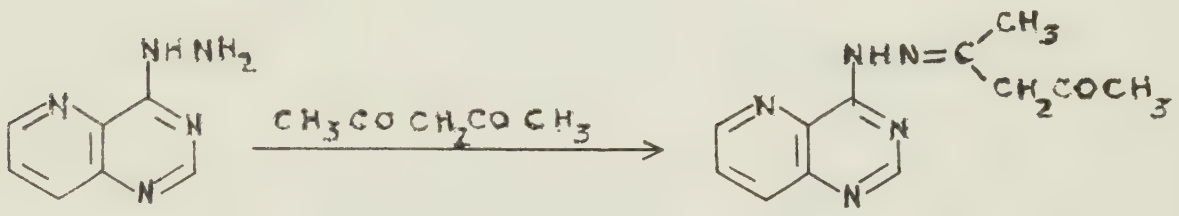
40

La coupure par hydrolyse de la liaison entre les cycles pyrazolique et pyrimidinique est aisée, elle est favorisée par la grande stabilité des produits devant se former : l'hydroxy -4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 21 et le pyrazole correspondant. C'est ce que nous avons observé pour le produit 40; celui-ci á été hydrolysé par passage sur de l'alumine dans un mélange éther-eau. Nous avons obtenu quantitativement l'hydroxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 21 et le n-butyl-4 diméthyl-3,5 pyrazole 41 (32) :



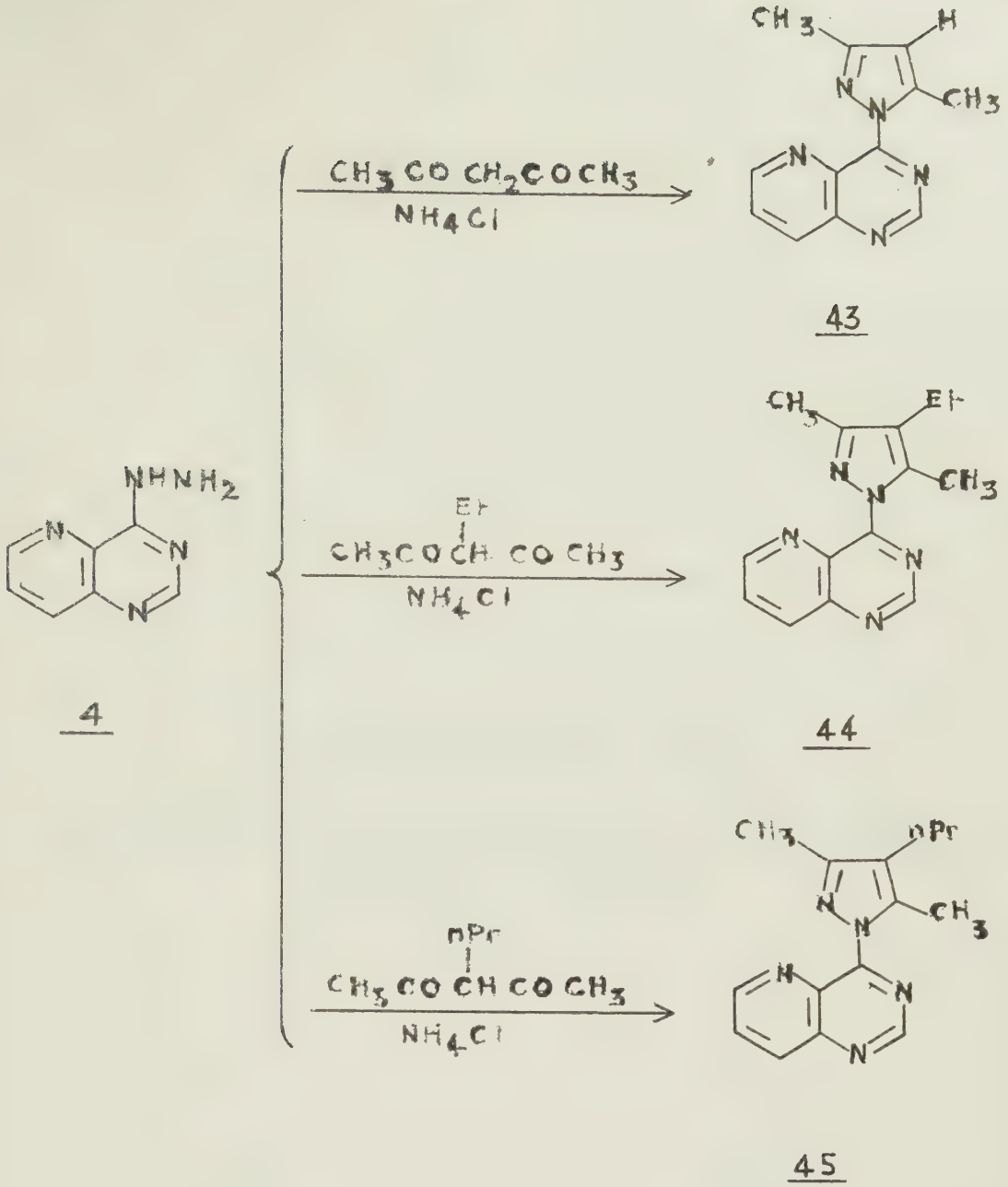
40 21 41

Avec l'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4, dans les mêmes conditions que précédemment, nous avons obtenu avec l'acétylacétone : la (méthyl-1' oxo-3' butylidène-1') hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 42,



4 42

et, en modifiant les conditions, en utilisant du chlorure d'ammonium, nous avons obtenu la cyclisation avec la formation du cycle pyrazole :



4

Il y a donc une légère différence de réactivité entre les hydrazino-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 3 et 4 vis-à-vis des β dicétones.

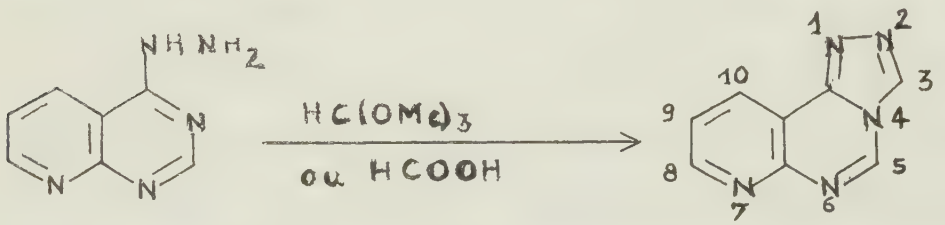
III - SYNTHESE DE NOUVEAUX HETEROCYCLES AZOTES AROMATIQUES

Nous avons cherché à synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés aromatiques contenant les cycles des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines. L'étude de la stabilité de ces nouveaux hétérocycles aromatiques nous a permis d'obtenir des dérivés de ces hétérocycles par une méthode originale.

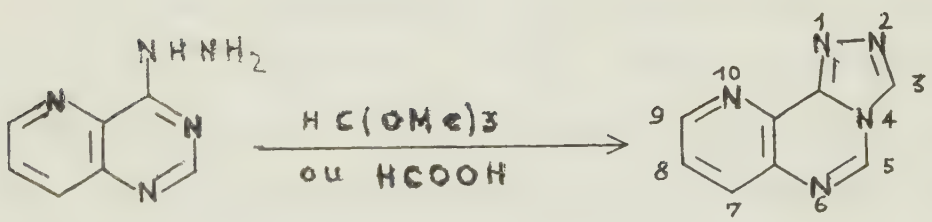
A - SYNTHESE ET HYDROLYSE DES PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINES

(1) Synthèse à partir des hydrazino-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines

Nous avons obtenu les pyrido [2,3-d] et [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidines 46 et 47 en condensant soit l'acide formique, soit l'orthoformiate de méthyle sur les hydrazino-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 3 et 4.



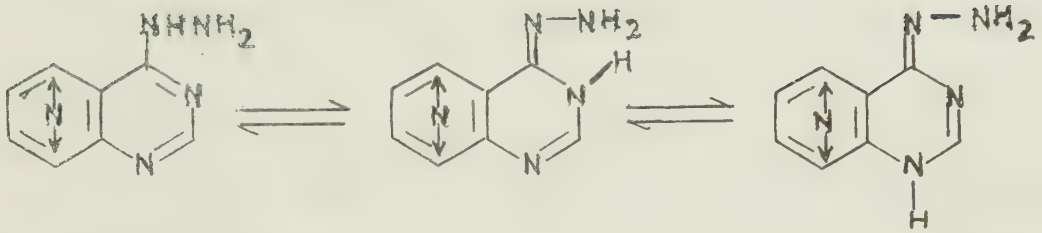
3 46



4 47

Ces réactions font intervenir l'azote en -3 du cycle pyrimidinique.Ellespermettent d'envisager l'existence probable de formes tautomères faisant intervenir cet azote comme cela est le cas pour les hydroxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d]

pyrimidines 21 et 22 (II A).



Les spectres de résonance magnétique nucléaire dans le deutérochloroforme sont formés pour l'hétérocycle 46 de deux signaux à 8,44 et 9,42 ppm correspondant aux protons 3 et 5 et de trois quadruplets à 9,11 ; 8,87 et 7,72 ppm correspondant aux protons respectifs 8, 10 et 9 de la pyridine, et pour l'hétérocycle 47 de deux singulets à 8,57 et 9,37 ppm correspondant aux protons 3 et 5 et de trois quadruplets à 9,07 ; 8,44 et 7,81 ppm correspondant aux protons pyridiniques respectifs : 9, 7 et 8.

L'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire des dérivés méthylés en 3 et en 5 et des dérivés diméthylés en -3,5 de ces hétérocycles va nous permettre de préciser à quel signal correspond chaque proton -3 et 5 de ces deux hétérocycles.

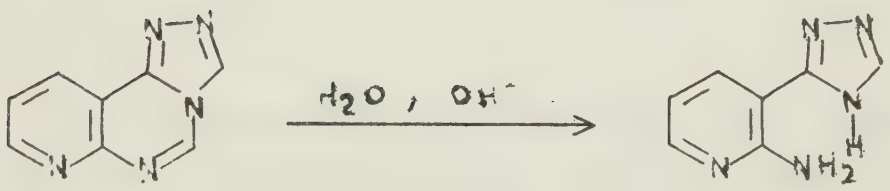
(2) Hydrolyse des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidines

Les cycles aromatiques s-triazole, pyridine et pyrimidine accolés comme le sont les trois cycles benzéniques dans

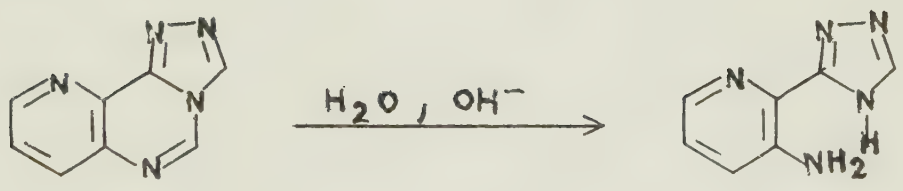
le phénanthrène nous permettent de penser que le doublet π de la liaison -5,6 des hétérocycles 46 et 47 sera peu délocalisé. C'est donc sur cette liaison que doit se faire l'hydrolyse.

Résultats

L'hydrolyse en présence de soude des hétérocycles 46 et 47 s'effectue bien sur la liaison -5,6. Elle provoque la coupure de cette liaison puis le départ du carbone 5 :

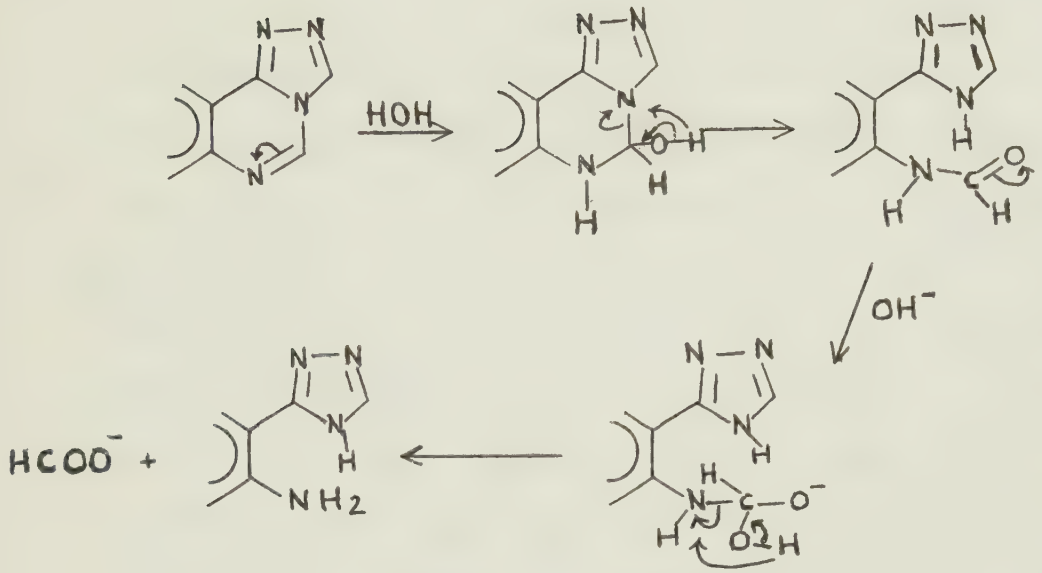


46 48

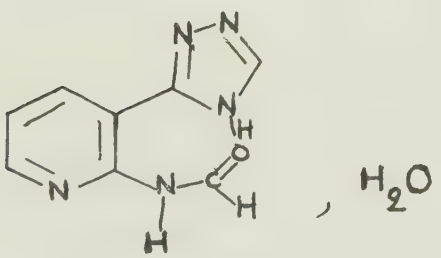


47 49

Le mécanisme de cette réaction pouvant être :

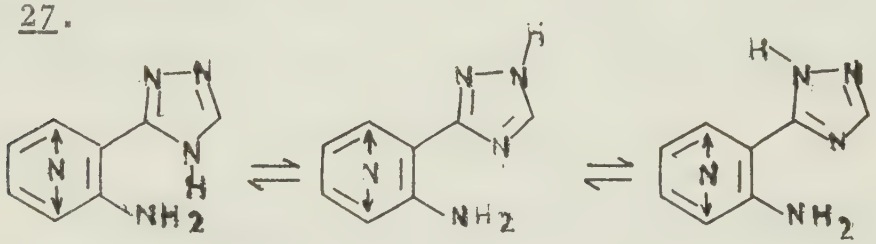


Pour appuyer ce mécanisme, nous avons étudié l'hydratation de l'hétérocycle 46 dans l'eau. Deux molécules d'eau se fixent par molécule d'hétérocycle. Le spectre de résonance magnétique nucléaire de cet hydrate nous montre la présence d'un proton aldéhydique couplé (10 Hz) avec un proton mobile, ce qui est en faveur de la formule suivante :



La deuxième molécule d'eau est une molécule d'eau de cristallisation.

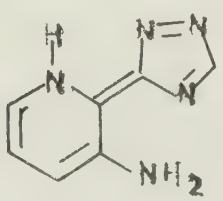
L'hydrolyse en présence de soude des hétérocycles 46 et 47 donne donc respectivement l'amino-2 (s-triazolyl-3')-3 pyridine 48 et l'amino-3 (s-triazolyl-3')-2 pyridine 49. Il s'agit de produits très comparables aux dérivés aminés 33 et 34 : l'amino-2 (tétrazolyl-5')-3 pyridine 33 et l'amino-3 (tétrazolyl-5')-2 pyridine 34 ; les formes tautomères des dérivés aminés 48 et 49 sont donc semblables à celles des dérivés aminés 33 et 34 et l'ouverture du cycle pyrimidinique des hétérocycles 46 et 47 ressemble à celle observée lors de l'action de l'azoture de sodium sur les dérivés chlorés 26 et 27.



A B C

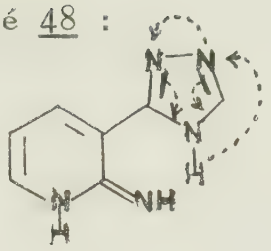
avec les formes tautomères propres à chaque dérivé aminé :

pour le dérivé aminé 49 :



D

pour le dérivé aminé 48 :



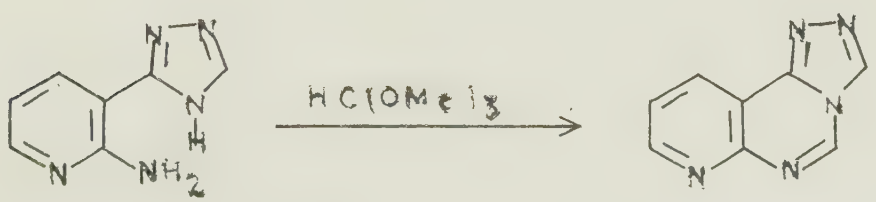
E

La forme particulière D du dérivé aminé 49 de type "pyridone" est la forme prépondérante comme nous le montre l'étude du spectre de résonance magnétique nucléaire du produit dissous dans le diméthylsulfoxyde deutérié.

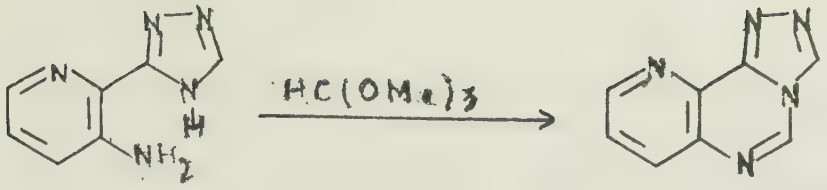
En effet, ce spectre est formé d'un massif à 7,2 ppm de forme voisine d'un doublet correspondant aux protons 4 et 6 et d'un quadruplet de forme proche d'un triplet à 5,39 ppm correspondant au proton 5. Les couplages sont : $J_{4,5} = J_{5,6} = 5$ Hz avec $J_{4,6}$ faible $\simeq 1$ Hz.

(3) Synthèse à partir de l'amino-2 (s-triazolyl-3')-3 pyridine et de l'amino-3 (s-triazolyl-3')-2 pyridine

Cette réaction est tout-à-fait comparable à la réaction de synthèse des hétérocycles 46 et 47 à partir des dérivés hydraziniques 3 et 4. Nous obtenons en condensant l'orthoformiate de méthyle sur les dérivés aminés 48 et 49 les hétérocycles 46 et 47 correspondants.



48 46



49 47

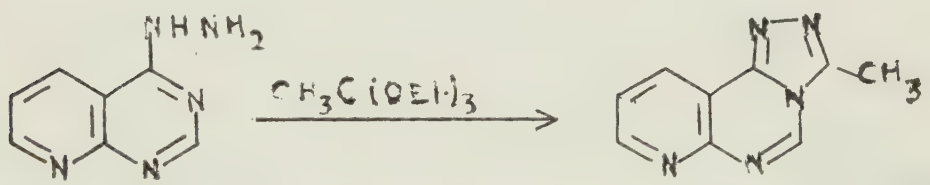
C'est donc la forme tautomère A des produits 48 et 49 qui réagit.

B - SYNTHESE ET HYDROLYSE DES METHYL-3 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINES

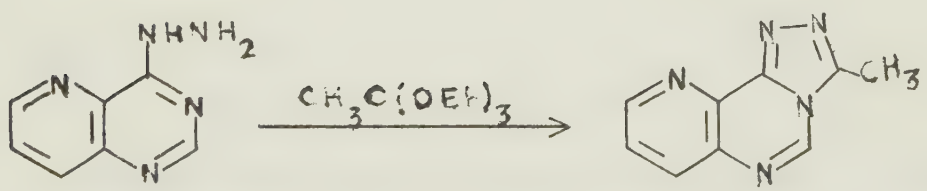
Cette étude qui nous permet de synthétiser des dérivés méthylés des hétérocycles 46 et 47 est tout-à-fait comparable à celle effectuée sur ces hétérocycles.

(1) Synthèse des méthyl-3 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidines

Ces dérivés, les méthyl-3 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidines 50 et 51, ont été obtenus par condensation de l'orthoacétate d'éthyle sur les hydrazino -4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 3 et 4 correspondants.



3 50



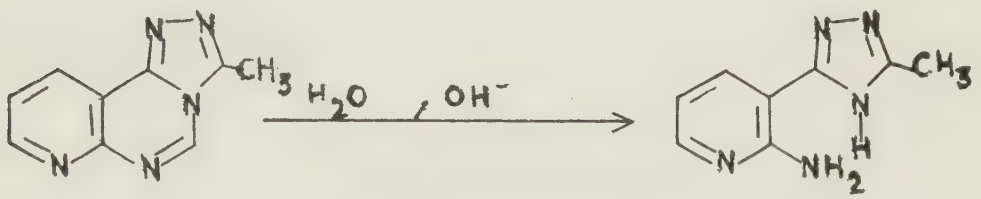
4 51

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de ces produits sont étudiés à la fin du paragraphe (III C).

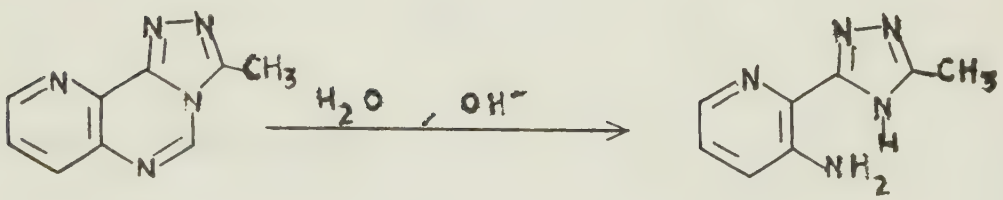
Les produits 50 et 51, comparables aux hétérocycles de base 46 et 47 doivent avoir le même comportement dans la réaction d'hydrolyse.

(2) Hydrolyse des méthyl-3 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidines

Comme cela était prévisible, ces dérivés méthylés 50 et 51 s'hydrolysent par leur liaison -5,6 avec coupure du cycle pyrimidinique et départ d'un atome de carbone sous forme d'ion formiate.



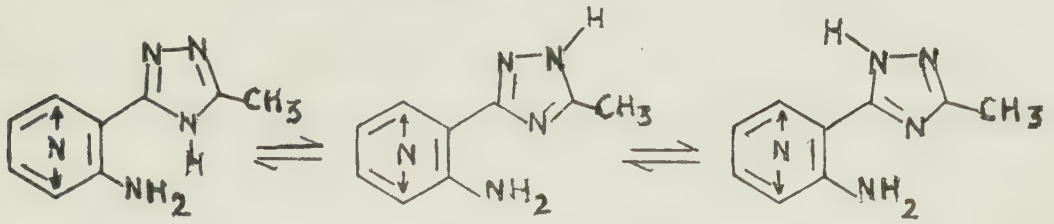
50 52



51 53

Nous obtenons ainsi deux nouveaux dérivés aminés, l'amino-2 (méthyl-5' s-triazolyl-3')-3 pyridine 52 et l'amino-3 (méthyl-5' s-triazolyl-3')-2 pyridine 53.

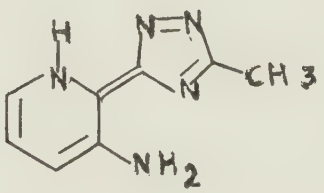
Ces produits peuvent se présenter sous différentes formes tautomères comparables aux formes décrites pour les dérivés aminés 48 et 49 :



A B C

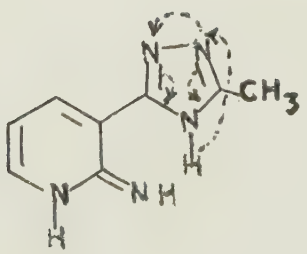
et les formes particulières à chaque dérivé :

pour le dérivé 53 :



D

pour le dérivé 52 :

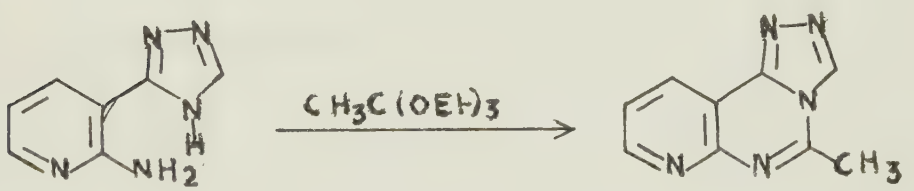


E

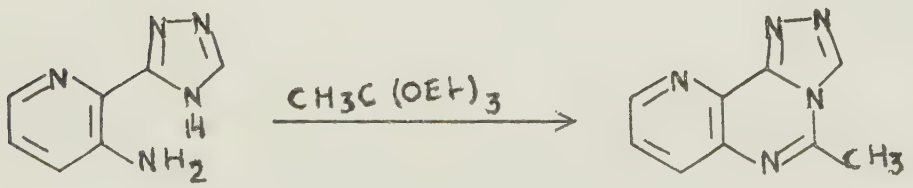
Le spectre de résonance magnétique nucléaire (solvant : diméthylsulfoxyde deutérié) montre qu'ici encore le dérivé aminé 53 est sous la forme tautomère D ; le spectre de ce produit est en effet formé d'un doublet à 4,69 ppm correspondant à deux protons, donc H-4 et H-6 et d'un triplet à 5,39 ppm correspondant au proton H-5. Le couplage principal est de 2,7 Hz.

C - SYNTHESE DES METHYL-5 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINES ET DES DIMETHYL-3,5 PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINES

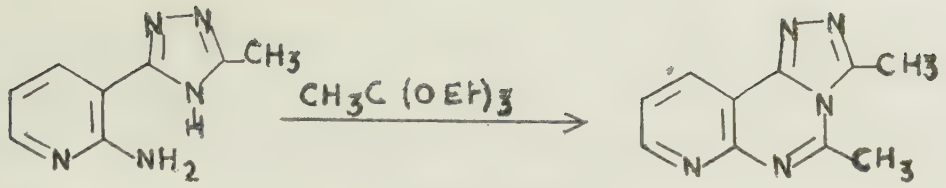
Ces synthèses de dérivés méthylés des hétérocycles 46 et 47 sont réalisées par condensation de l'orthoacétate d'éthyle sur les dérivés aminés 48, 49, 52 et 53. La réaction est donc semblable à celle décrite en (III A 3). Ces dérivés aminés, comme nous l'avons vu, ont été obtenus par hydrolyse basique des hétérocycles 46 et 47 et de leurs dérivés méthylés en -3 : 50 et 51. Les dérivés méthylés obtenus sont donc synthétisés par une méthode originale qui consiste en une ouverture de cycle par hydrolyse et une refermeture de ce cycle avec un nouveau substituant ; ainsi, nous obtenons :



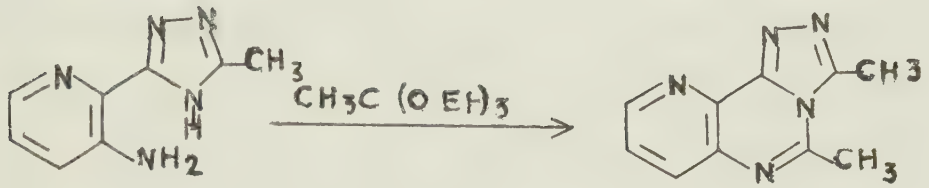
48 54



49 55



52 56



53 57

C'est la forme tautomère A qui réagit comme nous l'avons montré pour les dérivés aminés 48 et 49.

Ceci nous donne quatre nouveaux dérivés des hétérocycles 46 et 47 : la méthyl-5 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 54, la méthyl-5 pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 55, la diméthyl-3,5 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 56 et la diméthyl-3,5 pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 57.

L'étude comparative des spectres de résonance magnétique nucléaire (solvant : deutérochloroforme) des hétérocycles fondamentaux et de leurs dérivés méthylés 50, 51, 54, 55, 56 et 57 est particulièrement intéressante pour leur interprétation.

PRODUIT	$CH_3(3)$	$CH_3(5)$	H-3	H-5	H-7	H-8	H-9	H-10
46			8,44	9,42		9,11	7,72	8,87
50	2,70			9,48		9,14	7,70	8,87
54		3,12	8,45			9,11	7,64	8,84
56	2,67	3,06				9,08	7,61	8,77
47			8,87	9,37	8,44	7,81	9,07	
51	2,71			9,16	8,32	7,70	8,89	
55		3,07	8,52		8,32	7,75	9,03	
57	2,70	3,00			8,25	7,71	8,98	

On remarque tout d'abord que les radicaux méthyles ont peu d'influence sur la position des signaux des protons aromatiques. Ces radicaux méthyles ne provoquent qu'un très léger déblindage des protons aromatiques ; ce déblindage est le plus important pour les produits disubstitués.

Ensuite, par rapport aux spectres des hétérocycles fondamentaux 46 et 47, la présence des signaux des groupes méthyles s'accompagne de la disparition des signaux des protons aromatiques substitués. Comme il n'y a pas d'équivoque sur la position des groupes méthyles des produits 50 et 51 (obtenus par condensation de l'orthoacétate d'éthyle sur les dérivés hydraziniques correspondants), cela nous permet d'attribuer les signaux correspondant aux protons -3 et -5 dans les spectres des hétérocycles de base. Les signaux correspondant aux

groupes méthyles dans les spectres des dérivés diméthylés sont repérés en prenant comme référence les signaux des groupes méthyles des dérivés monosubstitués.

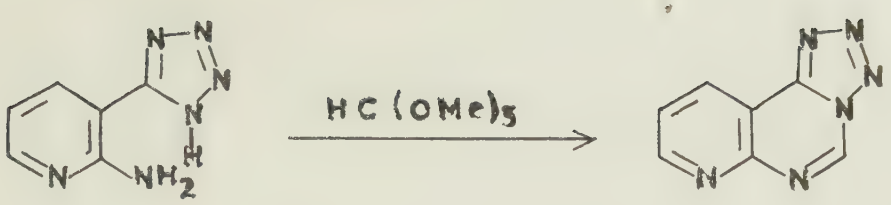
D - SYNTHESE DE PYRIDO [2,3-d] ET [3,2-d] TETRAZOLO [5,1-f] PYRIMIDINES

L'action de l'azoture de sodium sur les chloro-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 26 et 27 (III B 3) ne nous a pas permis d'obtenir, comme nous l'avions espéré, les pyrido [2,3-d] et [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidines. Nous avons isolé les dérivés aminés 33 et 34. Nous pouvons donc penser que l'ouverture du cycle pyrimidinique s'est produit dans le milieu réactionnel lors de la formation du cycle tétrazole.

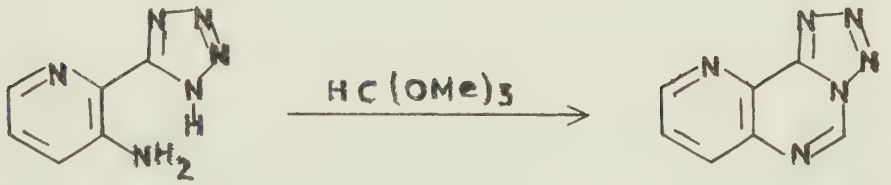
Nous avons donc essayé de synthétiser ces nouveaux hétérocycles par la condensation d'orthoformiate de méthyle ou d'orthoacétate d'éthyle sur ces dérivés aminés 33 et 34.

(1) Synthèse des pyrido [2,3-d] et [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidines

La condensation de l'orthoformiate de méthyle sur les dérivés aminés 33 et 34 nous a permis de synthétiser deux nouveaux hétérocycles polyazotés dont le squelette n'est pas décrit dans la littérature : la pyrido [2,3-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 58 et la pyrido [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 59.



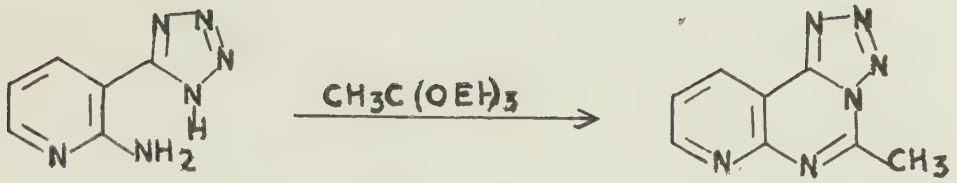
33 58



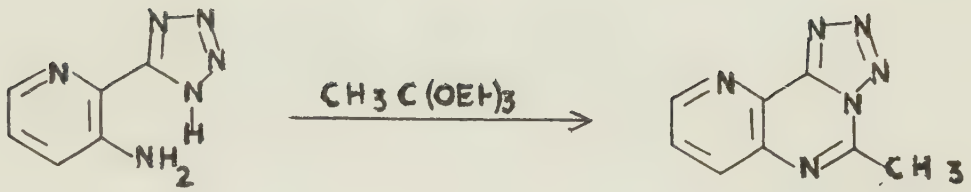
34 59

(2) Synthèse des méthyl-5 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidines

La condensation d'orthoacétate d'éthyle sur les dérivés aminés 33 et 34 est semblable à la précédente. Ainsi, l'amino-2 (tétrazolyl-5')-3 pyridine 33 fournit la méthyl-5 pyrido [2,3-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 60 et l'amino-3 (tétrazolyl-5')-2 pyridine 34 donne la méthyl-5 pyrido [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 61.



33 60



34 61

CONCLUSIONS

◇ De ces différentes études, il ressort que les organométalliques et les carbanions de cétones réagissent d'une manière comparable sur la pyrido [2,3-d] pyrimidine et la pyrido [3,2-d] pyrimidine. L'addition s'effectue sur la liaison -3,4 des deux hétérocycles. W.L.F. Armarégo a abouti au même résultat par l'étude de l'hydratation de ces deux hétérocycles, celle-ci s'effectuant sur la liaison -3,4 des deux hétérocycles.

On peut donc dire tout d'abord que le cycle pyridinique est leplus aromatique des deux cycles présents, ensuite, que pour le cycle pyrimidinique, c'est la liaison -3,4 qui est la plus localisée et la plus polarisée.

Par contre, la réactivité des azotes de ces deux hétérocycles polyazotés 1 et 2 n'est pas comparable. En effet, la quaternarisation par un iodure d'alkyle se fait sur l'azote pyridinique de la pyrido [2,3-d] pyrimidine alors qu'elle a lieu sur l'azote pyrimidinique -3 de la pyrido [3,2-d] pyrimidine. Cette différence est due au fait que les azotes se désactivent mutuellement dans la pyrido [3,2-d] pyrimidine.

◇ L'étude des hydroxy-4 pyrido [2,3-d] et [3,2-d] pyrimidines 21 et 22 nous a permis de mettre en évidence deux

formes tautomères de ces produits, formes qui font intervenir l'azote -3 voisin du groupe hydroxyde.

L'étude des chloro-4 pyrido [2,3-d] et[3,2-d] pyrimidines 26 et 27 nous a montré la facilité de substitution du chlore soit par des alcoolates alcalins pour donner des éthers, soit par des carbanions de cétones pour donner dans certains cas des cétones, soit par l'azoture de sodium pour donner un cycle tétrazole et ouvrir le cycle pyrimidinique.

Pour ces deux études, les deux hétérocycles ont un comportement pratiquement identique.

<> Nous avons synthétisé quatre nouveaux hétérocycles azotés aromatiques dont les squelettes à notre connaissance ne sont pas décrits dans la littérature.

Ces nouveaux hétérocycles sont constitués d'un hétérocycle s-triazole ou tétrazole accolé sur la liaison -3,4 soit de la pyrido [2,3-d] pyrimidine, soit de la pyrido [3,2-d] pyrimidine.

Par le jeu de l'ouverture du cycle pyrimidinique de ces hétérocycles par hydrolyse, puis de sa fermeture par une condensation, nous avons défini une méthode permettant de fixer un substituant en position -5 de ces hétérocycles. Nous avons ainsi synthétisé quelques dérivés méthylés de ces nouveaux hétérocycles.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

4 g (25×10^{-3} mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 sont ajoutés par petites quantités à une suspension agitée de 15 g d'oxyde mercurique dans 200 ml d'eau, à température ordinaire (1 h 30 mn). L'agitation est ensuite maintenue jusqu'à arrêt du dégagement d'azote (2 à 3 h). La suspension est alors décantée et le solide brun noir obtenu est lavé par décantation avec de l'eau. Les phases aqueuses rassemblées sont extraites avec du chloroforme. Le chloroforme est séché puis évaporé. On obtient 1 g ($7,7 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [2,3-d] pyrimidine 1 (Rdt = 31 %).

2 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour la pyrido [2,3-d] pyrimidine 1. On traite ainsi 4 g (25×10^{-3} mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4. On obtient 0,96 g ($7,5 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2. (Rdt = 30 %).

4 HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

10 g ($60,5 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 sont dissous dans le minimum de méthanol froid, et 20 ml d'un mélange 1/1 méthanol-hydrazine anhydre sont

ajoutés lentement avec agitation à la solution obtenue. Après quelques heures de repos, le mélange est concentré au 1/3 sous pression réduite et la suspension formée est filtrée pour donner un solide jaune pâle qui est lavé avec un minimum de méthanol. On obtient 7,97 g ($49,5 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 (Rdt = 82 %). Ce produit est soit sublimé, soit recristallisé dans le méthanol.

Poudre jaune pâle. F = 206°C

Analyse $C_7H_7N_5$:	Calc.% :	C 52,16	H 4,38	N 43,46
	Tr. :	52,00	4,49	43,10

I.R. (K Br) : 3310 (f) ; 3260 (f) ; 3180 (f) ; 1630 (m) ; 1610 (m) ; 1590 (F) ; 1570 (m) ; 1545 (F) ; 1480 (m) ; 1445 (f) ; 1395 (m) ; 1370 (m) ; 1310 (F) ; 1290 (m) ; 1265 (f) ; 1230 (f) ; 1180 (f) ; 1115 (f) ; 1040 (f) ; 980 (f) ; 910 (f) ; 840 (m) ; 830 (m) ; 810 (m) ; 780 (f) et 675 (F) cm^{-1}.

R.M.N.δ(DMSO): H-7 : 5,22 ($J_{6,7} = 4,0$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-8 : 5,54 ($J_{6,8} = 1,8$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-2 : 5,93 ; H-6 : 6,20 ($J_{6,7} = 4,0$, $J_{6,8} = 1,8$).

5 METHYL-4 DIHYDRO-3,4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

On introduit lentement une solution d'iodure de méthyl magnésium, préparée à partir de 0,5 g d'iodure de méthyle, de 0,3 g de magnésium et de 17 ml d'éther, dans un mélange agité et tiède de 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2, de 67 ml de benzène et de 17 ml d'éther. Le mélange est ensuite porté 2 h à reflux. Le complexe brun obtenu est hydrolysé par 30 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N à froid puis, après saturation avec du carbonate de sodium anhydre, le mélange est extrait avec du chloroforme. La phase chloroformique est séchée puis évaporée et le mélange obtenu est passé sur une colonne d'alumine à l'aide de benzène. Après évaporation du benzène, on obtient 0,39 g ($2,65 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5. (Rdt = 69 %).

Huile incolore très facilement oxydable à l'air.

Méthode B :

On opère comme précédemment en remplaçant l'iodure de méthyl magnésium par $11,5 \times 10^{-3}$ mole de méthyl lithium. En traitant ainsi 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2, on obtient 0,24 g ($1,63 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5. (Rdt = 63 %).

Le produit d'oxydation à l'air de la méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine étant la méthyl-4

pyrido [3,2-d] pyrimidine 6, le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire sont obtenus en éliminant la partie de spectre appartenant à la forme oxydée.

I.R. (film liquide) : 3200 (m) ; 3030 (f) ; 2960 (m) ; 2925 (f) ; 1605 (F) ; 1555 (m) ; 1425 (m) ; 1370 (m) ; 1310 (f) ; 1255 (f) ; 1215 (f) ; 1155 (f) ; 1110 (f) ; 1090 (f) ; 995 (f) ; 860 (f); 800 (f) ; 765 (f) et 725 (f) cm^{-1}

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 1,55 ($J_{CH_3,H-4} = 6,5$) ; H-3 : 4,82 ; H-4 : 4,90 ($J_{CH_3,H-4} = 6,5$) ; H-7 : 7,09 ($J_{6,7} = 4,3$, $J_{7,8} = 8,8$) ; H-2 : 7,31 ; H-8 : 7,33 ($J_{6,8} = 1,8$, $J_{7,8} = 8,8$) ; H-6 : 8,21 ($J_{6,7} = 4,3$, $J_{6,8} = 1,8$).

6 METHYL-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

100 mg ($0,53 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a et 5 ml d'une solution aqueuse de soude à 10 % sont mélangés puis chauffés 1 h à 100°. Le mélange, refroidi, est extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique, séchée, est évaporée puis le solide obtenu est sublimé (50-70°C - 15 mmHg). On obtient 70 mg ($0,48 \times 10^{-3}$

mole) de méthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 6. (Rdt = 90 %).

Poudre blanche. F = 80° C

Méthode B :

100 mg ($0,46 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' pentyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30b sont traités comme précédemment. On obtient après sublimation 58 mg ($0,40 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 6. (Rdt = 87 %).

Méthode C :

100 mg ($0,4 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' phényl-2' éthyl)-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30c sont traités comme précédemment. On obtient après sublimation 29 mg ($0,2 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl -4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 6. (Rdt = 50 %).

Méthode D :

Par oxydation à l'air de la méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5, il se forme quantitativement de la méthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 6. (Rdt = 100 %).

Analyse $C_8H_7N_3$: Calc. % : C 66,19 H 4,86 N 28,95
Tr. : 66,11 4,85 29,00

I.R. (KBr) : 3020 (f) ; 2970 (f) ; 1570 (F) ; 1485 (F) ; 1465 (m) ; 1410 (f) ; 1380 (f) ; 1350 (f) ; 1290 (f) ; 1270 (m) ; 1170 (f) ; 1105 (f) ; 1030 (f) ; 890 (f) ; 835 (m) ; 795 (F) ; 710 (m) et 660 (F) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 3,08 ; H-7 : 7,77 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 8); H-8 : 8,31 ($J_{6,8}$ = 1,7, $J_{7,8}$ = 8) ; H-6 : 9,02 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,7) ; H-2 : 9,21.

7 ETHYL-4 DIHYDRO-3,4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour la méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5 (méthode A). On traite ainsi 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2 par un excès d'iodure d'éthyl magnésium préparé à partir de 0,7 g d'iodure d'éthyle et 0,2 g de magnésium. On obtient 0,44 g ($2,73 \times 10^{-3}$ mole) d'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 7. (Rdt = 72 %).

Huile jaune pâle.

Même remarque sur les spectres infrarouge et de résonance magnétique nucléaire que pour la méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5.

I.R. (film liquide) : 3200 (f) ; 3040 (f) ; 2970 (f) ; 2940 (f) ; 1615 (F) ; 1560 (F) ; 1460 (m) ; 1430 (F) ; 1375 (m) ; 1330 (m) ; 1270 (f) ; 1220 (m) ; 1160 (f) ; 1120 (f) ; 1070 (f) ; 945 (f) ; 860 (f) ; 830 (f) ; 800 (m) ; 770 (f) ; 730 (f) et 650 (f) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 0,90 (J_{CH_3,CH_2} = 7,3) ; CH_2 : 1,63 à 2,0 (J_{CH_2,CH_3} = 7,3, $J_{CH_2,H-4}$ = 5,3) ; H-4 : 4,76 ($J_{CH_2,H-4}$ = 5,3) ; H-3: 5,94 ; H-7 : 7,05 ($J_{6,7}$ = 4,3, $J_{7,8}$ = 7,5) ; H-8, H-2 : 7,2 à 7,4 ($J_{6,8}$ = 2, $J_{7,8}$ = 7,5) ; H-6 : 8,18 ($J_{6,7}$ = 4,3, $J_{6,8}$ = 2).

8 ETHYL-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

On opère comme pour la préparation de l'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a, en remplaçant l'acétone par la butanone-2. On traite ainsi 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27. On obtient 0,195 g ($1,2 \times 10^{-3}$ mole) d'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 8. (Rdt = 40 %).

Méthode B :

On opère comme précédemment, en remplaçant la butanone-2 par la pentanone-3. On traite ainsi 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27. On obtient 0,12 g ($0,75 \times 10^{-3}$ mole) d'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 8. (Rdt = 25 %) et 80 mg ($0,44 \times 10^{-3}$ mole) d'éthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30. (Rdt = 15 %).

Méthode C :

On opère comme précédemment en remplaçant la penta-

none-3 par la phényl-1 propanone-1. On traite ainsi 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27. On obtient 0,3 g ($1,9 \times 10^{-3}$ mole) d'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 8. (Rdt = 63 %).

Méthode D :

Un mélange formé de 8 ml de benzène, de 0,72 g de ferricyanure de potassium dissous dans 2,4 ml d'eau, de 0,35 ml d'une solution aqueuse de potasse à 33 % et de 0,12 g ($0,74 \times 10^{-3}$ mole) d'éthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 7 est agité 1h 30 mn à température ordinaire. La phase benzénique, décantée puis séchée, est évaporée à sec sous pression réduite. On obtient 70 mg ($0,44 \times 10^{-3}$ mole) d'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 8 (Rdt = 59 %). Ce produit est purifié par chromatographie en phase gazeuse.

Huile incolore.

Analyse $C_9H_9N_3$:	Calc. % :	C 67,91	H 5,70	N 26,40
	Tr. :	68,46	5,19	26,34

I.R. (film liquide) : 3060 (f) ; 3030 (f) ; 2960 (f) ; 2930 (f) ; 1560 (F) ; 1470 (F) ; 1455 (m) ; 1445 (m) ; 1410 (m) ; 1400 (f) ; 1390 (f) ; 1370 (F) ; 1340 (f) ; 1310 (F) ; 1255 (m) ; 1150 (f) ; 1080 (f) ; 1010 (f) ; 970 (f) ; 955 (f); 855 (f) ; 830 (m) ; 800 (m) ; 755 (m) ; 700 (m) et 640 (m) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 1,47 ($J_{CH_2, CH_3} = 7$) ; CH_2 : 3,57 ($J_{CH_2, CH_3} = 7$) ; H-7 : 7,78 ($J_{6,7} = 4$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-8 : 8,34 ($J_{6,8} = 1,6$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-6 : 9,04 ($J_{6,7} = 4$, $J_{6,8} = 1,6$) ; H-2 : 9,27.

9 N-PROPYL-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Une solution d'iodure de n-propyl magnésium dans 20 ml d'éther préparée à partir de 2,5 g d'iodure de n-propyl et 0,5 g de magnésium est versée lentement dans une solution tiède agitée de 0,6 g ($4,58 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2 dans 80 ml de benzène et 20 ml d'éther. Le mélange est alors porté à reflux pendant 2 h puis le complexe brun rouge obtenu est hydrolysé après refroidissement par 30 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. Après saturation en carbonate de sodium, le mélange est extrait avec du chloroforme. La phase chloroformique, séchée, est évaporée et le mélange obtenu est passé sur une colonne d'alumine à l'aide de benzène. Après évaporation du benzène, on obtient 0,36 g ($2,08 \times 10^{-3}$ mole) de n-propyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 9. (Rdt = 45 %).

Huile jaune pâle.

Analyse $C_{10}H_{11}N_3$:	Calc. % :	C 69,34	H 6,40	N 24,26
	Tr. :	69,40	6,31	24,35

I.R. (film liquide) : 3020 (f) ; 2950 (m) ; 2915 (f) ;
2860 (f) ; 1600 (f) ; 1560 (m) ;
1480 (F) ; 1450 (m) ; 1400 (f) ;
1375 (f) ; 1340 (f) ; 1320 (f) ;
1280 (f) ; 1260 (f) ; 1160 (f) ;
1090 (f) ; 1020 (f) ; 835 (m) ;
800 (f) ; 725 (f) et 675 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,07 (J_{CH_2,CH_3} = 7,0) ; CH_2 : 1,97 (J_{CH_2,CH_3} = 7,0, J_{CH_2,CH_2} = 7,5) ;
CH_2-4 : 3,53 (J_{CH_2,CH_2} = 7,5) ;
H-7 : 7,78 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 8,5) ;
H-8 : 8,34 ($J_{6,8}$ = 1,7, $J_{7,8}$ = 8,5) ;
H-6 : 9,03 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,7) ;
H-2 : 9,27.

10 N-BUTYL-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour le n-propyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 9. On traite ainsi 0,6 g ($4,58 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2, avec de l'iodure de n-butyl magnésium préparé à partir de 4,2 g d'iodure de butyle et 0,8 g de magnésium. On obtient après passage sur alumine : 0,5 g ($2,67 \times 10^{-3}$ mole) de n-butyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 10. (Rdt = 58 %).

Huile jaune pâle.

Analyse $C_{11}H_{13}N_3$: Calc. % : C 70,56 H 7,00 N 22,44
Tr. : 70,54 7,15 22,26

I.R. (film liquide) : 3040 (f) ; 2955 (m) ; 2925 (f) ;
2865 (f) ; 1555 (m) ; 1475 (F) ;
1450 (f) ; 1390 (f) ; 1365 (f) ;
1335 (f) ; 1250 (f) ; 1150 (f) ;
1085 (f) ; 1020 (f) ; 830 (f) ;
790 (f) et 670 (f) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: $CH_3CH_2CH_2$: 0,9 à 2,2 ($J_{CH_2,CH_2-4} = 8$) ;
CH_2-4 : 3,53 ($J_{CH_2,CH_2-4} = 8$) ;
H-7 : 7,78 ($J_{6,7} = 4$, $J_{7,8} = 8,5$) ;
H-8 : 8,34 ($J_{6,8} = 1,7$, $J_{7,8} = 8,5$) ;
H-6 : 9,04 ($J_{6,7} = 4$, $J_{6,8} = 1,7$) ;
H-2 : 9,27.

11 PHENYL-4 DIHYDRO-3,4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

On opère comme pour la méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5 en remplaçant l'iodure de méthyl magnésium par le bromure de phényl magnésium (méthode A). On fait ainsi réagir du bromure de phényl magnésium préparé à partir de 3 g de bromure de phényle et de 0,86 g de magnésium sur 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2. On obtient après évaporation du chloroforme 0,60 g ($2,87 \times 10^{-3}$ mole) de phényl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 11. (Rdt = 75 %).

Méthode B :

On opère comme précédemment en remplaçant le bromure de phényl magnésium par le phényl lithium. On traite ainsi 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2 par $11,4 \times 10^{-3}$ mole de phényl lithium. On obtient 0,46 g ($2,2 \times 10^{-3}$ mole) de phényl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 11. (Rdt = 58 %).

Solide brun clair. F $\simeq$ 167°C.

Même remarque sur les spectres infrarouge et de résonance magnétique nucléaire que pour la méthyl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 5.

I.R. (KBr) : 3155 (f) ; 3010 (f) ; 2930 (m) ; 2780 (m) ; 1600 (m) ; 1530 (m) ; 1490 (f) ; 1450 (f) ; 1430 (F) ; 1375 (F) ; 1310 (m) ; 1250 (f) ; 1220 (f) ; 1150 (f) ; 1115 (m) ; 1070 (f) ; 1020 (f) ; 990 (f) ; 965 (f) ; 945 (f) ; 835 (f) ; 790 (m) ; 740 (m) ; 690 (m) et 640 (f) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: H-4 : 5,75 ; H-7, H-8, H-2, C_6H_5 : 7 à 7,4 ; H-6 : 8,09 ($J_{6,7} = 4$, $J_{6,8} = 1,5$).

12 PHENYL-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour l'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 8 (méthode D). On traite ainsi 0,5 g ($2,4 \times 10^{-3}$ mole) de phényl-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 11 avec un

mélange formé de 25 ml de benzène, 2,2 g de $K_3Fe(CN)_6$ dissous dans 7,5 ml d'eau et de 1 ml d'une solution aqueuse de potasse à 33 %. On obtient 0,25 g ($1,2 \times 10^{-3}$ mole) de phényl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 12. (Rdt = 50 %). Ce produit est recristallisé dans l'éther de pétrole (40-60°C).

Poudre blanche. F = 89°C

Analyse $C_{13}H_9N_3$: Calc. % : C 75,35 H 4,38 N 20,28
Tr. : 75,60 4,38 20,28

I.R. (KBr) : 3060 (f) ; 3030 (f) ; 3005 (f) ; 1595 (f) ; 1550 (f) ; 1535 (m) ; 1470 (m) ; 1445 (m) ; 1400 (m) ; 1370 (f) ; 1330 (f) ; 1270 (f) ; 1125 (m) ; 1070 (f) ; 1020 (f) ; 995 (f) ; 980 (f) ; 950 (f) 910 (f) ; 840 (f) ; 810 (m); 755 (m) ; 695 (m) et 685 (F) cm^{-1}.

R.M.N.$\delta(CDCl_3)$: H-8, C_6H_5 : 7,45 à 7,65 et 8,25 à 8,55 ;
H-7 : 7,80 ($J_{6,7} = 4$, $J_{7,8} = 8,7$) ;
H-6 : 9,10 ($J_{6,7} = 4$, $J_{6,8} = 2$) ; H-2 : 9,45.

13 (OXO-2' PHENYL-2' ETHYL)-4 DIHYDRO-3,4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Un mélange, formé de 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mde) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2, de 0,5 g ($4,08 \times 10^{-3}$ mole) d'acétophénone et d'une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 12 ml de méthanol et 0,2 g de sodium, est laissée

une nuit à température ordinaire. Après neutralisation avec de l'acide acétique, le mélange est évaporé à sec et est alors extrait avec du benzène chaud. La solution benzénique concentrée puis refroidie laisse précipiter un solide jaune pâle que l'on filtre. On obtient 0,23 g ($0,92 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' phényl-2' éthyl)-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 13 (Rdt = 24,4 %). Ce produit est recristallisé dans du benzène.

Cristaux jaune pâle. F = 124-125°C.

Analyse $C_{15}H_{13}N_3O$:	Calc. % :	C 71,70	H 5,21	N 16,72
	Tr. :	71,73	4,85	16,88

I.R. (KBr) : 3180 (f) ; 3060 (f) ; 2990 (f) ; 2930 (f) ; 2910 (f) ; 1680 (F) ; 1610 (m) ; 1500 (m) ; 1445 (m) ; 1425 (F) ; 1390 (f) ; 1370 (m) ; 1365 (m) ; 1330 (f) ; 1310 (f) ; 1300 (f) ; 1255 (f) ; 1220 (F) ; 1200 (f) ; 1175 (f) ; 1150 (f) ; 1105 (f) ; 1050 (f) ; 1010 (f) ; 1000 (f) ; 980 (f) ; 860 (f) ; 825 (f) ; 805 (f) ; 755 (m) ; 690 (m) et 685 (f) cm^{-1}.

R.M.N.$\delta(CDCl_3)$: CH_2 : 3,2 à 4,1 ($J_{CH_2,H-4}$ = 3 et 9, $J_{CH_2Gem.}$ = 18) ; H-4 : 5,40 (J_{H-4,CH_2} = 3et 9) ; H-3 : 5,83 ; H-7 : 7,11 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 7) ; H-2, H-8, C_6H_5 : 7,3 à 8,05 ; H-6 : 8,23 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,5).

14 (METHYL-1' OXO-2' PHENYL-2' ETHYL)-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Un mélange, formé de 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2, de 0,55 g ($4,1 \times 10^{-3}$ mole) de phényl-1 propanone-1 et d'une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 0,2 g de sodium et 12 ml de méthanol, est laissé une nuit au repos et à température ordinaire. Le mélange est alors traité comme pour l'(oxo-2' phényl-2' éthyl)-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 13. On obtient 0,3 g ($1,14 \times 10^{-3}$mole) de (méthyl-1' oxo-2' phényl-2' éthyl)-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 14. (Rdt = 30 %). Ce produit est recristallisé dans le cyclohexane.

Cristaux jaune pâle. F = 154°C.

Analyse $C_{16}H_{13}N_3O$:	Calc.% :	C 72,99	H 4,98	N 15,96
	Tr. :	72,59	4,90	15,73

I.R. (KBr) : 3075 (f) ; 3035 (f) ; 2985 (f) ; 2970 (f) ; 2925 (f) ; 1690 (F) ; 1590 (f) ; 1580 (f) ; 1560 (m) ; 1555 (m) ; 1475 (F) ; 1460 (m) ; 1400 (f) ; 1375 (m) ; 1365 (f) ; 1340 (m) ; 1330 (f) ; 1275 (f) ; 1260 (f) ; 1225 (m) ; 1165 (f) ; 1100 (f) ; 1080 (f) ; 1015 (m) ; 950 (f) ; 870 (f) ; 840 (f) ; 820 (f) ; 805 (f) ; 755 (f) ; 745 (m) ; 700 (m) ; 690 (m) et 670 (f) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 1,74 ($J_{CH_3,CH}$ = 7) ; CH : 6,19 (J_{CH_3CH} = 7) ; C_6H_5 : 7,25 à 8,1 ; H-7 : 7,80 ($J_{6,7}$ = 4,1, $J_{7,8}$ = 8,4) ; H-8 : 8,35 ($J_{6,8}$ = 1,7, $J_{7,8}$ = 8,4) ; H-6 : 9,03 ($J_{6,7}$ = 4,1, $J_{6,8}$ = 1,7) ; H-2 : 9,28.

15 IODURE DE METHYL-8 PYRIDINIO [2,3-d] PYRIMIDINE

Un mélange, formé de 1 g ($7,6 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido-[2,3-d] pyrimidine 1, de 60 ml de benzène, de 5 ml d'acétonitrile et de 1,25 ml d'iodure de méthyle, est chauffé 1 h à reflux. Après refroidissement, les cristaux formés sont filtrés et lavés avec un mélange benzène-acétonitrile 10/1. On obtient 0,5 g ($1,83 \times 10^{-3}$ mole) d'iodure de méthyl-8 pyridinio [2,3-d] pyrimidine 15. (Rdt = 24 %).

Solide brun. F $\simeq$ 230°C avec décomposition.

Ce produit étant très sensible à l'humidité, nous n'avons obtenu que le spectre infrarouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire.

I.R. (KBr) : 3020 (f) ; 2940 (f) ; 1630 (m) ; 1610 (F) ; 1580 (m) ; 1515 (f) ; 1450 (f) ; 1390 (f) ; 1360 (f) ; 1320 (f) ; 1290 (f) ; 1265 (f) ; 1220 (f) ; 1165 (f) ; 1135 (f) ; 1100 (f) ; 1030 (f) ; 880 (f) ; 795 (m) et 730 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : H-6 : 5,93 ($J_{5,6}$ = 8,2, $J_{6,7}$ = 6) ;
H-5 : 7,02 ($J_{5,6}$ = 8,2, $J_{5,7}$ = 1,5) ;
H-7 : 7,45 ($J_{5,7}$ = 1,5, $J_{6,7}$ = 6) ;
H-2, H-4 : 7,34 et 7,70.

16 IODURE D'HYDROXY-4 METHYL-8 DIHYDRO-3,4 PYRIDINIO [2,3-d] PYRIMIDINE

Ce produit est préparé quantitativement en laissant l'iodure de méthyl-8 pyridinio [2,3-d] pyrimidine 15 s'hydrater dans un mélange d'eau et d'acétonitrile. Il est ensuite recristallisé dans l'acétonitrile.

Cristaux brun rouge. F = 219°C avec décomposition.

Analyse $C_8H_{10}N_3IO$:	Calc.% :	C 33,20	H 3,46	N 14,52
	Tr. :	33,27	3,53	14,42

I.R. (KBr) : 3200 (f) ; 3170 (m) ; 3025 (f) ; 3000 (f) ;
2950 (f) ; 1630 (m) ; 1580 (F) ; 1530 (f) ;
1480 (m) ; 1440 (f) ; 1385 (F) ; 1320 (f) ;
1290 (f) ; 1250 (f) ; 1190 (f) ; 1160 (f) ;
1120 (f) ; 1060 (f) ; 1030 (f) ; 1005 (m) ;
990 (m) ; 955 (f) ; 865 (f) ; 820 (f) ; 805 (f) ;
780 (m) ; 740 (f) et 710 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ(DMSO) ; CH_3 : 1,60 ; H-4 : 3,83 ; H-6 : 5,03 ($J_{5,6}$ = 7,5, $J_{6,7}$ = 6,5) ; H-2 : 5,50 ; H-5 : 5,81 ($J_{5,6}$ = 7,5, $J_{5,7}$ = 1,5) ; H-7 : 6,19 ($J_{5,7}$= 1,5, $J_{6,7}$ = 6,5) ; H (mobile) : 8,05.

17 IODURE D'ETHYL-8 HYDROXY-4 DIHYDRO-3,4 PYRIDINIO [2,3-d] PYRIMIDINE

Un mélange, formé de 0,5 g ($3,8 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [2,3-d] pyrimidine 1, de 3 ml d'iodure d'éthyle, de 2 ml de benzène et de 2 ml d'acétonitrile, est laissé 3 jours à température ordinaire et à l'abri de la lumière. Le solide formé est alors filtré et recristallisé dans un mélange d'eau et d'acétonitrile. On obtient 0,25 g ($0,82 \times 10^{-3}$ mole) d'iodure d'éthyl-8 hydroxy-4 dihydro-3,4 pyridinio [2,3-d] pyrimidine 17. (Rdt = 21,5 %).

Poudre brun-rouge. F = 178°C avec décomposition.

Analyse $C_9H_{12}N_3IO$:	Calc.% :	C 35,40	H 3,93	N 13,76
	Tr. :	35,71	3,69	13,69

I.R. (KBr) : 3215 (f) ; 3140 (f) ; 3020 (f) ; 3000 (f) ; 2960 (f) ; 1630 (m) ; 1590 (F) ; 1540 (m) ; 1485 (F) ; 1460 (m) ; 1400 (F) ; 1350 (f) ; 1310 (f) ; 1295 (m) ; 1285 (m) ; 1255 (f) ; 1235 (m) ; 1190 (f) ; 1160 (f) ; 1125 (f) ; 1090 (f) ; 1065 (f) ; 1035 (m) ; 1005 (m) ; 985 (f) ; 980 (f) ; 950 (f) ; 840 (f) ; 825 (m); 810 (f) ; 775 (f) ; 740 (f) et 705 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : CH_3 : - 1,10 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ;
CH_2 : 2,11 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; H-4 : 3,66 ;
H-6 : 5,02 ($J_{5,6}$ = 7,5, $J_{6,7}$ = 6,3) ;
H-2 : 5,47 ; H-5 : 5,77 ($J_{5,6}$ = 7,5, $J_{5,7}$ = 1,5) ; H-7 : 7,92 ($J_{5,7}$ = 1,5, $J_{6,7}$ = 6,3) ;
H (mobile) : 7,92.

18 METHYL-8 OXO-7 DIHYDRO-7,8 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

0,5 g ($1,83 \times 10^{-3}$ mole) d'iodure de méthyl-8 pyridinio [2,3-d] pyrimidine 15 est réduit par un excès d'hydroborure de potassium dans l'alcool éthylique, en 2 à 3 h. Après hydrolyse par l'eau, le mélange est extrait avec du chloroforme. Le chloroforme est évaporé et l'huile brun clair obtenue est laissée à l'air jusqu'à transformation complète en solide (5 jours). Le solide brun clair obtenu est sublimé (120°C - 3 mmHg). On obtient 0,25 g ($1,55 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-8 oxo-7 dihydro-7,8 pyrido [2,3-d] pyrimidine 18. (Rdt = 84 %).

Poudre blanche. F = 162°C.

Analyse $C_8H_7N_3O$: Calc.% : C 59,62 H 4,38 N 26,07
Tr. : 59,61 4,41 26,20

I.R. (KBr) : 3060 (f) ; 3020 (f) ; 2960 (f) ; 1665 (F) ; 1620 (m) ; 1575 (F) ; 1550 (F) ; 1470 (F) ; 1390 (m) ; 1370 (f) ; 1325 (m) ; 1275 (m) ; 1245 (f) ; 1220 (f) ; 1160 (f) ; 1130 (m) ; 1065 (f) ; 1030 (f) ; 945 (m) ; 870 (f) ; 845 (f) ; 800 (m) ; 755 (f) et 710 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 3,77 ; H-5, H-6 : 7,75 et 6,81 ($J_{5,6}$ = 8,5) ; H-2, H-4 : 8,84 et 9,08.

19 IODURE DE METHYL-3 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINIUM

Un mélange, formé de 1 g ($7,6 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] pyrimidine 2, de 25 ml de benzène, de 25 ml d'acétonitrile et de 1,2 g d'iodure de méthyle, est laissé 1 mois au repos, à température ordinaire et à l'abri de l'air. Le solide formé est alors filtré et lavé avec un mélange benzène-acétonitrile 1/1. On obtient 0,72 g ($2,64 \times 10^{-3}$ mole) d'iodure de méthyl-3 pyrido [3,2-d] pyrimidinium 19 (Rdt = 34,7 %). Ce produit est recristallisé dans l'acétonitrile.

Solide brun rouge. F = 203°C avec décomposition.

Analyse $C_8H_8N_3I$:	Calc.% :	C 35,15	H 2,93	N 15,38
	Tr. :	34,99	3,00	15,27

Pour l'hydrate:

I.R. (KBr) : 3160 (f) ; 3100 (f) ; 3040 (f) ; 2940 (f) ; 1670 (F) ; 1610 (m) ; 1590 (m) ; 1545 (m) ; 1450 (m) ; 1400 (f) ; 1320 (f) ; 1265 (f) ; 1230 (f) ; 1120 (f) ; 1070 (m) ; 910 (m) ; 805 (f) ; 750 (f) et 685 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : CH_3 : 0,99 ; H-4 : 3,54 ; H-7 : 5,00 ; H-8 : 5,22 ($J_{6,8}$ = 1,5, $J_{7,8}$ = 8) ; H-6 : 6,04 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,5) ; H-2 = 6,33.

20 METHYL-3 OXO-4 DIHYDRO-3,4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

0,5 g ($1,83 \times 10^{-3}$ mole) d'iodure de méthyl-3 pyrido [3,2-d] pyrimidinium 19 est réduit par un excès d'hydroborure de potassium dans l'éthanol, en 2 à 3 h. Après hydrolyse par l'eau, le mélange est extrait avec du chloroforme. Le chloroforme séché est évaporé et l'huile obtenue est oxydée dans l'acétone par de petites portions de $KMnO_4$ jusqu'à persistance de la coloration violette. Après filtration, l'acétone est évaporée et le résidu obtenu est sublimé (120°C-3 mmHg). On obtient 0,1 g ($0,62 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 20. (Rdt = 34 %).

Méthodes B, C et D :

Voir la préparation de la méthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 25, méthodes A, B et C.

23 METHYL-3 OXO-4 DIHYDRO-3,4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

Méthodes A, B et C :

Voir la préparation de la méthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 24, méthodes A, B et C.

Le produit est séparé par sublimation fractionnée.

Poudre blanche. F = 180°C.

Analyse $C_8H_7N_3O$:	Calc. % :	C 59,62	H 4,38	N 26,07
	Tr.	59,9	4,27	26,0.

I.R. (KBr) : 3070 (f) ; 3050 (f) ; 3000 (f) ; 2940 (f) ; 1680 (F) ; 1650 (F) ; 1615 (F) ; 1600 (F) ; 1570 (f) ; 1550 (f);1505 (f) ; 1475 (f) ; 1440 (m) ; 1430 (m) ; 1390 (m) ; 1345 (f) ; 1320 (f) ; 1295 (f) ; 1270 (f) ; 1245 (f) ; 1220 (f) ; 1185 (f) ; 1105 (f) ; 985 (f) ; 850 (f) ; 810 (m) ; 800 (m) ; 730 (f) et 710 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 3,64 ; H-6 : 7,45 ($J_{5,6}$ = 8, $J_{6,7}$ = 4,5) ; H-2 : 8,36 ; H-5 : 860 ($J_{5,6}$ = 8, $J_{5,7}$ = 2) ; H-7 : 8,96 ($J_{5,7}$ = 2, $J_{6,7}$ = 4,5).

24 METHOXY-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

1 g d'hydroxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 21 est mis en suspension dans 50 ml de benzène. Une solution dans l'éther d'un excès de diazométhane y est versée. L'agitation est maintenue 3 h à température ordinaire puis le mélange est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est extrait au chloroforme et le chloroforme est évaporé à sec. On obtient un mélange de 0,26 g formé de 72 % de méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 23 et de 28 % de méthoxy-4 pyrido[2,3-d] pyrimidine 24.

Méthode B :

Comme précédemment, mais on remplace le benzène par de l'éther. On obtient un mélange de 0,29 g formé de 76 % de méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 23 et de 24 % de méthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 24.

Méthode C :

Comme la méthode A, mais on remplace le benzène par du diméthylformamide. On obtient un mélange de 0,32 g formé de 70 % de méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 Pyrido [2,3d] pyrimidine 23 et de 30 % de méthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 24.

25 METHOXY-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

1 g d'hydroxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 22 est mis en suspension dans 50 ml de benzène en présence d'un excès de diazométhane en solution dans l'éther. L'agitation est maintenue 3 h à température ordinaire puis le mélange est évaporé sous pression réduite. Le solide est extrait avec du chloroforme. Le chloroforme est évaporé à sec. On obtient un mélange de 0,31 g formé de 82 % de méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 20 et de 18 % de méthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 25.

Méthode B :

Comme précédemment, mais en remplaçant le benzène par de l'éther. On obtient un mélange de 0,21 g formé de 77 % de méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 20 et de 33 % de méthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 25.

Méthode C :

Comme la méthode A, mais en remplaçant le benzène par du diméthylformamide. On obtient un mélange de 0,5 g formé de 59 % de méthyl-3 oxo-4 dihydro-3,4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 20 et de 41 % de méthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 25.

Méthode D :

1 g ($6,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 est mélangé à température ordinaire et sous agitation à 20 ml d'une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 0,2 g de sodium et 20 ml de méthanol. Après une nuit au repos, le mélange est neutralisé avec de l'acide acétique puis évaporé à sec. Le solide obtenu est extrait avec du chloroforme, la phase chloroformique séchée est alors évaporée à sec et le solide obtenu est sublimé (100-120°C - 3 mmHg). On obtient 0,35 g ($2,17 \times 10^{-3}$ mole) de méthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 25 (Rdt = 36 %).

Poudre blanche. F = 96° C.

Analyse $C_8H_7N_3O$: Calc. % : C 59,62 H 4,38 N 26,07
Tr. : 59,66 4,37 26,09

I.R. (KBr) : 3200 (f) ; 2940 (f) ; 2910 (f) ; 1565 (F) ; 1515 (F) ; 1480 (f) ; 1450 (f) ; 1435 (F) ; 1415 (F) ; 1380 (m) ; 1370 (m) ; 1295 (f) ; 1200 (f) ; 1170 (f) ; 1135 (m) ;1115 (m) ; 1035 (f) ; 990 (m) ; 970 (m) ; 885 (m) ; 835 (F) ; 810 (m) ; 750 (m) et 695 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : H-7 : 7,72 ($J_{6,7} = 4,1$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-8 : 8,24 ($J_{6,8} = 1,7$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-2 : 8,81 ; H-6 : 8,93 ($J_{6,7} = 4,1$, $J_{6,8} = 1,7$).

26 CHLORO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

20 g (0,136 mole) d'hydroxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 21 sont mélangés avec 300 ml d'oxychlorure de phosphore et quelques gouttes de picoline-3 puis chauffés 1 h à reflux. 29 g de pentachlorure de phosphore sont alors ajoutés au mélange et le reflux est prolongé de 15 mn. Le mélange est évaporé à l'évaporateur rotatif (80-100°C - 15 mmHg) et le résidu noir pâteux obtenu est refroidi à -70°C. 300 à 400 g de glace pilée sont alors ajoutés et le tout est énergiquement agité afin que la température ne dépasse pas 5°C, jusqu'à dissolution du résidu dans l'eau. La phase aqueuse est aussitôt extraite avec du chloroforme. Les phases chloroformiques rassemblées et séchées sont passées à travers une colonne garnie d'alumine, puis sont évaporées à sec sous pression réduite (15-20°C - 15 mmHg). On obtient 14 g (85×10^{-3} mole) de chloro-4 pyrido [2,3-d]pyrimidine 26. (Rdt = 62 %).

27 CHLORO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

20 g (0,136 mole) d'hydroxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 22 sont mélangés à 300 ml d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé et 20 ml de triéthylamine puis chauffés à reflux jusqu'à presque complète dissolution du solide (15 à 20 mn). Le mélange refroidi est alors traité comme précédemment. On obtient 13,8 g ($83,5 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27. (Rdt = 61,5 %).

28 ETHOXY-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

Un mélange, formé de 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 26 et de 20 ml d'une solution éthylique d'éthylate de sodium préparée à partir de 75 mg de sodium, est laissé une nuit au repos à température ordinaire. La solution est alors neutralisée avec de l'acide acétique puis est évaporée à sec sous pression réduite. Le mélange est alors extrait avec du chloroforme puis le chloroforme est évaporé, après séchage, sous pression réduite. On obtient après sublimation (100-110°C - 3 mmHg) 0,22 g ($1,25 \times 10^{-3}$ mole) d'éthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 28. (Rdt = 20,8 %).

Poudre blanche. F = 93° C.

Analyse $C_9H_9N_3O$: Calc.% : C 61,70 H 5,18 N 23,99
Tr. : 61,42 4,99 23,68

I.R. (KBr) : 3060 (f) ; 2975 (f) ; 2920 (f) ; 1595 (F) ; 1560 (F) ; 1475 (m) ; 1450 (m) ; 1410 (m) ; 1385 (f) ; 1370 (m) ; 1330 (F) ; 1270 (f) ; 1145 (m) ; 1080 (F) ; 1020 (f) ; 1000 (m) ; 915 (m) ; 840 (f) ; 800 (m) ; 750 (f) et 705 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,52 ($J_{CH_2,CH_3} = 7$) ; CH_2 : 4,68 ($J_{CH_2,CH_3} = 7$; H-6 : 7,51 ($J_{5,6} = 8,3$, $J_{6,7} = 4,3$) ; H-5 : 8,49 ($J_{5,6} = 8,3$, $J_{5,7} = 1,8$) ; H-2 : 8,95 ; H-7 : 9,16 ($J_{5,7} = 1,8$, $J_{6,7} = 4,3$).

29 ETHOXY-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Méthode A :

On opère comme pour la préparation de l'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a en remplaçant l'acétone par la pentanone-3. On traite ainsi 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27. On obtient 0,12 g ($0,75 \times 10^{-3}$ mole) d'éthyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 8 et 0,07 g ($0,44 \times 10^{-3}$ mole) d'éthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 29. (Rdt = 15 %).

Méthode B :

On opère comme pour l'éthoxy-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 28. On traite ainsi 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27. On obtient 0,4 g ($2,3 \times 10^{-3}$ mole) d'éthoxy-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 29. (Rdt = 76,6 %). Ce produit est purifié soit par chromatographie en phase gazeuse soit par sublimation (110-130°C - 3 mmHg).

Poudre blanche. F = 95° C.

Analyse $C_9H_9N_3O$: Calc.% : C 61,70 H 5,18 N 23,99
Tr. : 61,78 4,92 23,44

I.R. (KBr) : 3060 (f) ; 3040 (f) ; 3000 (f);2940 (f) ; 1580 (m) ; 1565 (m) ; 1500 (F) ; 1470 (m); 1420 (m) ; 1380 (F) ; 1345 (F) ; 1290 (f); 1235 (f) ; 1135 (F) ; 1120 (m) ; 1020 (m); 980 (f) ; 960 (f) ; 9 40 (m) ; 9 15 (f) ; 865 (m) et 695 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,60 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; CH_2 : 4,79 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; H-7 : 7,78 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 8,5) ; H-8 : 8,30 ($J_{6,8}$ = 1,6, $J_{7,8}$ = 8,5) ; H-2 : 8,86 ; H-6 : 9,02 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,6).

30a (OXO-2' PROPYL-1')-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Une solution de 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 dans 5 ml d'acétone est ajoutée lentement et à température ordinaire à une solution agitée de 0,5 g d'amidure de sodium dans 5 ml d'acétone. Après 2 h d'agitation à température ordinaire, l'huile brun noir obtenue est versée dans un mélange agité d'eau et de glace. La solution est alors neutralisée avec de l'acide acétique puis est extraite avec du chloroforme. Les phases chloroformiques rassemblées sont ensuite extraites avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N puis la phase aqueuse, après neutralisation avec de l'ammoniaque, est extraite avec du chloroforme. Le chloroforme après séchage est alors évaporé à sec. On obtient, après recristallisation dans l'éthanol, 0,14 g ($0,75 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a. (Rdt = 25 %).

Cristaux jaunes. F = 163-164°C.

		C	H	N
Analyse $C_{10}H_9N_3O$:	Calc.% :	64,16	4,85	22,45
	Tr. :	64,26	4,84	22,56

I.R. (KBr) : 3450 (f) ; 3140 (f) ; 3060 (f) ; 3010 (f) ; 1640 (F) ; 1590 (F) ; 1550 (F) ; 1485 (m) ; 1450 (m) ; 1380 (f) ; 1365 (m) ; 1335 (m) ; 1240 (m) ; 1220 (m) ; 1140 (m) ; 1070 (f) ; 980 (m) ; 825 (m) et 775 (m) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: H-7 : 7,52 ($J_{6,7}$ = 4,3, $J_{7,8}$ = 8) ; H-8 : 7,73 ($J_{6,8}$ = 2, $J_{7,8}$ = 8) ; H-2:7,96; H-6 : 8,63 ($J_{6,7}$ = 4,3, $J_{6,8}$ = 2).
45 % forme A : CH_3 : 2,18 ; CH_2 : 2,65
55 % forme C : CH_3 : 2,29 ; OH : 3,78 ; CH : 6,6.

30b (OXO-2' PENTYL-1')-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Une solution de 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 dans 5 ml de pentanone-2 est ajoutée lentement à température ordinaire à une solution vigoureusement agitée de 0,5 g d'amidure de sodium dans 5 ml de pentanone-2. L'agitation est maintenue 2 h puis l'huile brun noir obtenue est versée dans un mélange agité d'eau et de glace pilée. Le mélange est alors traité comme pour l'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a. On obtient 0,13 g ($0,6 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' pentyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30b. (Rdt = 20 %). Ce produit est purifié par chromatographie liquide-solide, le support étant de l'alumine et l'éluant du benzène.

Huile incolore.

Analyse $C_{12}H_{13}N_3O$: Calc.% : C 66,92 H 6,09 N 19,52

Tr. : 67,20 6,20 19,28

I.R. (film liquide) : 3050 (f) ; 2970 (m) ; 2940 (f) ; 2880 (f) ; 1560 (F) ; 1480 (F) ; 1460 (m) ; 1405 (f) ; 1380 (f) ; 1350 (f) ; 1265 (f) ; 1165 (f) ; 1100 (m) ; 1025 (f) ; 910 (F) ; 840 (m) ; 800 (m) ; 745 (F) ; 680 (f) et 650 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : H-8 : 8,33 ($J_{6,8}$ = 1,5, $J_{7,8}$ = 8,5) ; H-7 : 7,78 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 8,5) ; H-6 : 9,02 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,5) ; H-2 : 9,26.

40 % forme A : CH_2-1', $CH_2CH_2CH_3$: 1,08 à 3,51

60 % forme C : $CH_2CH_2CH_3$: 1,08 à 3,51; OH-2' : 4,12 ; CH-1' 7,31.

30c (OXO-2' PHENYL-2' ETHYL)-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Une solution de 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 dans 5 ml d'acétophénone est ajoutée lentement et avec agitation à une solution de 0,5 g d'amidure de sodium dans 5 ml d'acétophénone. Après 2 h d'agitation à température ordinaire, le mélange est traité comme pour l'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a. On obtient 0,185 g ($0,74 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' phényl-2' éthyl)-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30c. (Rdt = 24,6 %). Ce produit après passage sur une colonne d'alumine avec du

benzène comme éluant est recristallisé dans l'éthanol.

Cristaux jaunes. F = 198°C.

Analyse $C_{15}H_{11}N_3O$: Calc.% : C 72,28 H 4,45 N 16,86
Tr. : 71,50 4,23 16,48

I.R. (KBr) : 3440 (f) ; 3080 (f) ; 3060 (f) ; 1635 (F) ; 1610 (m) ; 1595 (m) ; 1550 (m) ; 1480 (f) ; 1455 (m) ; 1445 (m) ; 1380 (m) ; 1350 (F) ; 1250 (m) ; 1220 (m) ; 1140 (m) ; 1110 (f) ; 1090 (f) ; 1070 (m) ; 1030 (f) ; 830 (m) ; 775 (m) ; 720 (m) et 700 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : 100 % forme C : C_6H_5, OH, CH, H-2 : 7,29 à 8,09 ; H-7 : 7,57 ($J_{6,7}$ = 4,3, $J_{7,8}$ = 8,5); H-8 : 8,09 ($J_{6,8}$ = 2, $J_{7,8}$ = 8,5) ; H-6 : 8,75 ($J_{6,7}$ = 4,3, $J_{6,8}$ = 2).

30d (OXO-2' PHENYL-1' PROPYL-1')-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Une solution de 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 dans 5 ml de phényl-1 propanone -2 est ajoutée, lentement, à température ordinaire, à une solution agitée de 0,5 g d'amidure de sodium dans 5 ml de phényl-1 propanone-2. Après 2 h d'agitation à température ordinaire, l'huile brun noir obtenue est traitée comme pour l'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a. On obtient 0,33 g ($1,26 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' phényl-1' propyl-1') -4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30d. (Rdt = 42 %). Ce produit est recristallisé dans l'éthanol.

Aiguilles jaunes. F = 182°C.

Analyse $C_{16}H_{13}N_3O$: Calc.% : C 72,99 H 4,98 N 15,96

Tr. : 72,36 4,70 15,68.

I.R. (KBr) : 3040 (f) ; 1615 (m) ; 1580 (F) ; 1535 (F) ; 1470 (f) ; 1420 (m) ; 1355 (m) ; 1290 (m) ; 1220 (m) ; 1140 (m) ; 1170 (m) ; 990 (m) ; 955 (f) ; 899 (m) ; 830 (m) ; 805 (f) ; 755 (f) et 705 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : 100 % forme C : CH_3 : 2,01 ; C_6H_5, H-2, H-7 : 7,28 ; H-8 : 7,78 ($J_{6,8}$ = 1,6, $J_{7,8}$ = 8) ; OH : 8,03 ; H-6 : 8,12 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,6).

30e (OXO-2' CYCLOPENTYL-1')-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Une solution de 0,5 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27 dans 5 ml de cyclopentanone est ajoutée lentement, à température ordinaire, à une solution agitée de 0,5 g d'amidure de sodium dans 5 ml de cyclopentanone. Après 2 h d'agitation à température ordinaire, l'huile brun noir obtenue est versée dans un mélange agité d'eau et de glace pilée, puis traitée ensuite comme pour l'(oxo-2' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30a. On obtient 0,39 g ($1,8 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' cyclopentyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30e. (Rdt = 60 %). Ce produit est recristallisé dans l'éthanol.

Paillettes jaunes. F = 201-202°C.

Analyse $C_{12}H_{11}N_3O$: Calc. % : C 67,59 H 5,20 N 19,71

Tr. : 67,86 5,25 19,20

I.R. (KBr) : 3040 (f) ; 2960 (m) ; 2910 (f) ; 2870 (f); 1635 (F) ; 1600 (F) ; 1540 (m) ; 1475 (m); 1445 (F);1370 (m) ; 1350 (f) ; 1315 (f) ; 1295 (m) ; 1270 (m) ; 1230 (m) ; 1220 (m) ; 1145 (F) ; 1100 (m) ; 1045 (f) ; 940 (f) ; 870 (m) ; 825 (m) ; 800 (f) et 675 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : H-7 : 7,40 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 8,2) ; H-8 : 7,74 ($J_{6,8}$ = 1,7, $J_{7,8}$ = 8,2) ; H-2 : 7,82 ; H-6 : 8,62 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,7).

50 % forme A : $CH_2CH_2CH_3$,CH : 1,8 à 2,7 et 3,31

50 % forme C : $CH_2CH_2CH_3$,OH : 1,8 à 2,7.

30 f (OXO-2' PHENYL-1' PROPYL-1')-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour l'(oxo-2' phényl-1' propyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30d. On traite ainsi 1 g (6,0 x 10^{-3} mole) de chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 26. On obtient après recristallisation dans un mélange éthanol-éther de pétrole 0,18 g (0,68 x 10^{-3} mole) d'(oxo-2' phényl-1' propyl-1')-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 30 f. (Rdt = 11,3 %).

Cristaux jaunes. F = 170°C.

Analyse $C_{16}H_{13}N_3O$:	Calc. % :	C 72,99	H, 4,98	N 15,96
	Tr. :	73,32	4,85	16,09

I.R. (KBr) : 3450 (f) ; 3050 (f) ; 1600 (F) ; 1580 (F) ; 1560 (F) ; 1530 (m) ; 1470 (m) ; 1435 (m) ;

1420 (m) ; 1370 (f) ; 1360 (f) ; 1330 (f); 1290 (f) ; 1250 (F) ; 1220 (F) ; 1190 (m); 1155 (m) ; 1110 (f) ; 1090 (f) ; 990 (m) ; 960 (f) ; 930 (f) ; 900 (f) ; 845 (f) ; 800 (m) ; 765 (f) ; 710 (m) ; 700 (m) et 685 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : 100 % forme C : CH_3 : 1,98 ; H-2, OH : 6,78 à 6,84 ; H-6, C_6H_5 : 7,20 à 7,55 ; H-7 : 8,25 ($J_{5,7}$ = 0,5, $J_{6,7}$ = 3,3) ; H-5 : 8,55 ($J_{5,6}$ = 2, $J_{5,7}$ = 0,5).

31 BENZYL-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

0,5 g ($1,9 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' phényl-1' propyl-1') -4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 30 d sont mélangés avec 25 ml d'une solution aqueuse de soude à 10 % puis chauffés 1 h à 100°C. Le mélange obtenu est refroidi puis extrait avec du chlorure de méthylène. Le chlorure de méthylène est séché puis évaporé. On obtient 0,22 g ($1,0 \times 10^{-3}$ mole) de benzyl -4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 31. (Rdt = 52 %). Ce produit est purifié par chromatographie en phase gazeuse.

Poudre blanche. F = 80°C.

Analyse $C_{14}H_{11}N_3$:	Calc.% :	C 76,00	H 5,01	N 18,99
	Tr. :	76,47	4,89	18,39

I.R. (KBr) : 3080 (f) ; 3060 (f) ; 3030 (f) ; 2990 (f); 2980 (f) ; 1600 (f) ; 1565 (F) ; 1490 (m); 1480 (F) ; 1455 (m) ; 1405 (m) ; 1380 (f); 1340 (m) ; 1280 (f) ; 1270 (f) ; 1170 (f);

1100 (f) ; 1075 (f) ; 1045 (f) ; 1030 (f) ; 1000 (f) ; 920 (f) ; 840 (f) ; 825 (m) ; 795 (m) ; 770 (m) ; 725 (m) ; 700 (F) et 680 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : H-7, CH_2, C_6H_5 : 7,3 à 8 ($J_{6,7}$ = 4,1, $J_{7,8}$ = 8,5) ;
H-8 : 8,45 ($J_{6,8}$ = 1,7, $J_{7,8}$ = 8,5) ;
H-6 : 9,01 ($J_{6,7}$ = 4,1, $J_{6,8}$ = 1,7) ;
H-2 : 9,46.

32 BENZYL-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour la benzyl-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 31. On traite ainsi 0,5 g ($1,85 \times 10^{-3}$ mole) d'(oxo-2' phényl-1' propyl-1')-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 30 f. On obtient 0,178 g ($0,78 \times 10^{-3}$ mole) de benzyl-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 32. (Rdt = 23 %).

33 AMINO-2 (TETRAZOLYL-5')-3 PYRIDINE

3 g ($18,1 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 26 et 1,25 g (20×10^{-3} mole) d'azoture de sodium sont mis dans 35 ml de méthanol et laissés au repos une nuit à température ordinaire. Le mélange, concentré au 1/3, puis refroidi, est filtré. Le solide brun-jaune obtenu est lavé avec du méthanol puis du benzène. On obtient 2,35 g d'un produit bru t que l'on recristallise dans le méthanol pour donner 1,3 g ($8,0 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-2 (tétrazolyl-5')-3 pyridine 33. (Rdt = 44 %).

Poudre jaune-pâle. F > 270°C.

Analyse $C_6H_6N_6$: Calc. % : C 44,45 H 3,70 N 51,80

Tr. : 44,39 3,81 51,90

I.R. (KBr) : 3260 (m) ; 3050 (m) ; 1665 (F) ; 1625 (F) ; 1670 (m) ; 1660 (m) ; 1485 (m) ; 1470 (f) ; 1460 (f) ; 1380 (m) ; 1360 (f) ; 1280 (f) ; 1250 (f) ; 1150 (f) ; 1100 (m) ; 1050 (f) ; 1020 (f) ; 1000 (f) ; 970 (m) ; 900 (m) ; 890 (m) ; 820 (f) ; 800 (F) ; 770 (f) ; 700 (f) et 670 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : H-5 : 4,33 ($J_{4,5}$ = 7,5, $J_{5,6}$ = 5) ; NH : 5,24 ; H-6 : 5,62 ($J_{4,6}$ = 1,8, $J_{5,6}$ = 5) ; H-4 : 5,96 ($J_{4,5}$ = 7,5, $J_{4,6}$ = 1,8).

34 AMINO-3 (TETRAZOLYL-5')-2 PYRIDINE

On opère comme pour l'amino-2 (tétrazolyl-5')-3 pyridine 33. On traite ainsi 3 g ($18,1 \times 10^{-3}$ mole) de chloro-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 27. On obtient après recristallisation dans le méthanol 0,903 g ($5,6 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (tétrazolyl-5')-2 pyridine 34. (Rdt = 31 %).

Poudre jaune pâle. F > 270°C.

Analyse $C_6H_6N_6$: Calc.% : C 44,45 H 3,70 N 51,80

Tr. : 44,39 3,81 51,90

I.R. (KBr) : 3370 (f) ; 3290 (f) ; 3160 (f) ; 3080 (f); 3040 (f) ; 1620 (F) ; 1560 (F) ; 1490 (m); 1470 (f) ; 1390 (m) ; 1375 (m) ; 1320 (m);

1220 (f) ; 1055 (f) ; 1015 (f) ; 840 (m) ; 790 (m) ; 710 (m) et 670 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : NH : 4,70 ; H-5 : 5,50 ($J_{4,5} = J_{5,6} = 2,8$); H-4, H-6 : 4,83 ($J_{4,5} = J_{5,6} = 2,8$, $J_{4,6} \simeq 0,5$).

35a ISOPROPYLIDENE HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 est mélangé à 50 ml d'acétone et chauffé 15 mn à reflux. Après filtration à chaud, le filtrat est évaporé à sec. On obtient 0,61 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) d'isopropylidène hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35a. (Rdt = 48 %). Ce produit est recristallisé dans l'acétone.

Poudre jaune. F = 204°C.

Analyse $C_{10}H_{11}N_5$: Calc.% : C 59,69 H 5,51 N 34,80
Tr. : 59,42 5,68 34,86

I.R. (KBr) : 3140 (m) ; 3040 (f) ; 2960 (f) ; 2900 (f) ; 1640 (F) ; 1600 (F) ; 1585 (m) ; 1555 (f); 1440 (F) et 1395 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3: 2,05 et 2,13 ; H-6 : 7,25 ($J_{5,6} = 8$, $J_{6,7} = 4,5$) ;
H-2 : 8,10 ; H-5 : 8,57 ($J_{5,6} = 8$, $J_{5,7} = 1,7$)
H-7 : 8,76 ($J_{5,7} = 1,7$, $J_{6,7} = 4,5$) ;
NH = 10,15.

35b (METHYL-1' PROPYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 30 ml de butanone-2 sont chauffés ensemble 1 h à reflux. La solution est alors évaporée à sec sous pression réduite et le résidu rouge orangé obtenu est extrait avec de l'éther chaud. La solution éthérée est évaporée à sec. On obtient 0,43 g ($2,0 \times 10^{-3}$ mole) de (méthyl-1' propylidène-1') hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35b. (Rdt = 32 %). Ce produit est recristallisé dans l'éther.

Paillettes jaunes. F = 166°C.

Analyse $C_{11}H_{13}N_5$: Calc.% : C 61,38 H 6,09 N 32,53
Tr. : 61,50 5,94 32,36

I.R. (KBr) : 3090 (f) ; 3030 (f) ; 2950 (m) ; 1630 (F); 1590 (F) ; 1540 (f) ; 1450 (m) ; 1400 (F); 1360 (m) ; 1330 (F) ; 1250 (f) ; 1215 (F); 1140 (f) ; 1125 (f) ; 985 (f) ; 875 (f) ; 820 (m) ; 785 (F) ; 745 (f) et 685 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3-3' : 1,11 ($J_{CH_2,CH_3} = 8$) ;
CH_3-1' : 2,12 ; CH_2 : 2,22 ($J_{CH_2,CH_3} = 8$);
H-6 : 7,25 ($J_{5,6} = 8$, $J_{6,7} = 4,7$) ;
H-2 : 8,11 ; H-5 : 8,59 ($J_{5,6} = 8$, $J_{5,7} = 2$)
H-7 : 8,76 ($J_{5,7} = 2$, $J_{6,7} = 4,7$) ;
NH : 9,83.

35c (METHYL-1' BUTYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour la (méthyl-1' propylidène-1') hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35b. On traite ainsi 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3. On obtient, après extraction avec de l'éther puis évaporation à sec de l'éther, 0,9 g ($3,9 \times 10^{-3}$ mole) de (méthyl-1' butylidène-1') hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35c (Rdt = 63 %). Ce produit est purifié par recristallisation dans l'éther.

Paillettes jaunes. F = 151°C.

Analyse $C_{12}H_{15}N_5$: Calc.% : C 62,86 H 6,59 N 30,54
Tr. ; 62,68 6,50 30,34

I.R. (KBr) : 3090 (f) ; 3020 (f) ; 2950 (m) ; 2920 (f) 1625 (F) ; 1605 (F) ; 1575 (F) ; 1450 (m) 1400 (F) ; 1355 (f) ; 1325 (m) ; 1250 (f) 1215 (F) ; 1045 (f) ; 815 (f) et 785 (F) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3-3' : 0,93 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; CH_2-2' : 1,60 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; CH_3-1' : 2,03 et 2,14 ; CH_2-1' : 2,33 ; H-6 : 7,24 ($J_{5,6}$ = 8 ; $J_{6,7}$ = 4,5) ; H-2 : 8,05 ; H-5 : 8,57 ($J_{5,6}$ = 8 ; $J_{5,7}$ = 1,7) ; H-7 : 8,74 ($J_{5,7}$ = 1,7 ; $J_{6,7}$ = 4,5) ; NH : 9,53.

35d (PHENYL-1' ETHYLIDENE) HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3, 0,8 g ($6,6 \times 10^{-3}$ mole) d'acétophénone et 20 ml de méthanol sont mélangés et chauffés 15 mn à reflux. Le mélange obtenu est refroidi puis filtré. On obtient 1,16 g ($4,4 \times 10^{-3}$ mole) de (phényl-1' éthylidène) hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35d. (Rdt = 71 %). Ce produit est recristallisé dans le méthanol.

Paillettes jaune d'or. F = 250°C.

Analyse $C_{15}H_{13}N_5$: Calc.% : C 68,43 H 4,98 N 26,60
Tr. : 68,5 5,35 26,20

I.R.(KBr) : 3160 (f) ; 3060 (f) ; 2970 (f) ; 2930 (f); 1620 (F) ; 1585 (f) ; 1540 (f) ; 1495 (f); 1450 (m) ; 1400 (f) ; 1385 (f);1345 (m) ; 1260 (f) ; 1215 (m) ; 1130 (f) ; 1010 (f); 920 (f) ; 800 (m) ; 765 (m) et 700 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO): CH_3: 0,0 ; H-2, H-6, C_6H_5 : 4,77 à 5,67 ; H-5 : 6,09 ($J_{5,6} = 8$, $J_{5,7} = 1,8$) ; H-7 : 6,22 ($J_{5,7} = 1,8$, $J_{6,7} = 4,3$) ; NH : 9,06.

35e (BENZYL-1' ETHYLIDENE) HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3, 0,85 g ($6,3 \times 10^{-3}$ mole) de phényl-1 propanone-2 et 20 ml de méthanol sont mélangés et chauffés 1 h à

reflux. La solution obtenue est refroidie puis filtrée. On obtient 0,166 g ($0,6 \times 10^{-3}$ mole) de (benzyl-1' éthylidène) hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35e. (Rdt = 9,7 %).

Poudre jaune. F = 150°C.

Analyse $C_{16}H_{15}N_5$: Calc.% : C 69,30 H 5,45 N 25,25
Tr. : 69,00 5,19 25,15

I.R. (KBr) : 3120 (f) ; 3045 (f) ; 3020 (f) ; 2960 (f); 1630 (F) ; 1600 (F) ; 1585 (m) ; 1550 (f); 1490 (f) ; 1450 (m) ; 1440 (m) ; 1400 (f); 1340 (m) ; 1255 (f) ; 1220 (F) ; 1125 (f); 1090 (f) ; 1025 (f) ; 825 (f) ; 785 (m) ; 725 (f) et 690 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,99 et 2,10 ; CH_2 : 3,66 et 4,07 ; H-6, C_6H_5 : 7,4 à 7,12 ; H-2 : 8,07 ; H-5 : 8,58 ($J_{5,6} = 8$, $J_{5,7} = 2$) ; H-7 ; 8,77 ($J_{5,7} = 2$, $J_{6,7} = 4,5$).

35f (ETHYL-1' PROPYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3, 0,54 g ($6,3 \times 10^{-3}$ mole) de pentanone-3 et 30 ml de méthanol sont chauffés 2 h à reflux. La solution obtenue est évaporée à sec sous pression réduite et l'huile orange obtenue est extraite avec de l'éther. La phase éthérée est évaporée à sec et le solide obtenu est recristallisé dans l'éther. On obtient 0,33 g ($1,4 \times 10^{-3}$ mole) d'(éthyl-1' propylidène-1') hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35f.

(Rdt = 23 %).

Cristaux jaunes. F = 167°C.

Analyse $C_{12}H_{15}N_5$: Calc.% : C 62,86 H 6,59 N 30,54
Tr. : 62,60 6,62 30,19

I.R. (KBr) : 3100 (f) ; 3030 (f) ; 2955 (f) ; 2920 (f); 2860 (f) ; 1650 (F) ; 1615 (m) ; 1605 (m); 1540 (f) ; 1455 (m) ; 1410 (m) ; 1370 (f); 1345 (m) ; 1270 (f) ; 1225 (m) ; 1145 (f) ; 1130 (f) ; 1080 (f) ; 825 (f) ; 795 (f) et 735 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,13 et 1,01 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; CH_2 : 2,64 et 2,38 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; H-6 : 7,22 ($J_{5,6}$ = 8, $J_{6,7}$ = 4,7) ; H-2 : 7,99 ; H-5 : 8,58 ($J_{5,6}$ = 8, $J_{5,7}$ = 2) ; H-7 : 8,78 ($J_{5,7}$ = 2, $J_{6,7}$ = 4,7) ; NH : 10,0.

35g (PHENYL-1' PROPYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 15 ml de phényl-1 propanone-1 sont chauffés 30 mn à 130°-140°C. De l'éther de pétrole (40-50°C) est ajouté au mélange froid pour faire précipiter un solide jaune. La suspension est alors filtrée et les cristaux jaunes obtenus sont lavés avec de l'éther de pétrole. On obtient 1,31 g ($4,7 \times 10^{-3}$ mole) de (phényl-1' propylidène-1') hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35g. (Rdt = 76 %).

Ce produit est recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole (40°-50°C).

Cristaux jaunes. F = 195°C.

Analyse $C_{16}H_{15}N_5$: Calc.% : C 69,30 H 5,45 N 25,25
Tr. : 69,23 5,53 25,10.

I.R. (KBr) : 3160 (f) ; 3040 (f) ; 2970 (f) ; 2930 (f); 1620 (F) ; 1580 (f) ; 1530 (f) ; 1440 (m); 1400 (f) ; 1370 (f) ; 1340 (m) ; 1210 (F); 1125 (f) ; 1025 (f) ; 980 (f) ; 815 (f) ; 790 (m) ; 780 (f) et 690 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$): CH_3 : 1,23 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; CH_2 : 3,12 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; H-6, H-2, C_6H_5 : 8,1 à 7,2 ; NH, H-7, H-5 : 8,9 à 8,5 ($J_{5,6}$ = 8, $J_{6,7}$ = 4,5, $J_{5,7}$ = 2).

35h BENZYLIDENE HYDRAZINO-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3, 0,65 g ($6,1 \times 10^{-3}$ mole) d'aldéhyde benzoïque et 25 ml de méthanol sont mélangés puis chauffés 45 mn à reflux. La solution est alors évaporée à sec sous pression réduite puis le solide est extrait avec du chloroforme. On obtient 0,58 g ($2,3 \times 10^{-3}$ mole) de benzylidène hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine. (Rdt = 37 %). Ce produit est recristallisé dans le chloroforme.

Cristaux jaunes. F = 254°C.

Analyse $C_{14}H_{11}N_5$: Calc.% : C 67,46 H 4,45 N 28,09
Tr. : 67,45 4,55 28,09

I.R. (KBr) : 3040 (f) ; 1630 (F) ; 1590 (m) ; 1580 (m) 1560 (f) ; 1535 (f) ; 1445 (m) ; 1405 (f) 1355 (m) ; 1320 (f) ; 1220 (m) ; 1130 (f) 985 (f) ; 950 (f) ; 820 (f) ; 795 (f) ; 750 (f) ; 690 (f) et 650 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ(DMSO) : H-2, H-6, C_6H_5 : 5,6 à 4,7 ; CH : 5,99 ; H-5 : 6,03 ($J_{5,6} = 8$, $J_{5,7} = 2$) ; H-7 : 6,25 ($J_{5,7} = 2$, $J_{6,7} = 4,5$).

36a ISOPROPYLIDENE HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 et 100 ml d'acétone sont mélangés puis chauffés 2 h à reflux. La solution est filtrée puis évaporée à sec. On obtient 0,30 g ($1,5 \times 10^{-3}$ mole) d'isopropylidène hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36a (Rdt = 24 %). Ce produit est recristallisé dans l'éther.

Poudre jaune. F = 199°C.

Analyse $C_{10}H_{11}N_5$: Calc. % : 59,69 H 5,51 N 34,80
Tr. : 59,37 5,58 34,86

I.R. (KBr) : 3150 (m) ; 3050 (f) ; 2990 (f) ; 1640 (F) 1600 (F) ; 1580 (m) ; 1545 (m) ; 1470 (f) 1430 (m) ; 1400 (m) ; 1375 (m) ; 1345 (m) 1250 (f) ; 1220 (m) ; 1140 (f) ; 1105 (f) 980 (f) ; 830 (m) ; 820 (f) et 675 (f) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 2,15 et 2,25 ; H-7 : 7,68 ($J_{6,7} = 4$, $J_{7,8} = 8$) ; H-8 : 8,15 ($J_{6,8} = 1,7$,

$J_{7,8}$ = 8) ; H-6 ; 8,73 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,7) ; H-2 : 8,80 ; NH : 9,87.

36b (METHYL-1' PROPYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour la (méthyl-1' propylidène-1') hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35b. On traite ainsi 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4. On obtient, après extraction avec un mélange éther-éther de pétrole (40-50°C) puis concentration et refroidissement, un précipité qui, filtré, donne 0,95 g ($4,4 \times 10^{-3}$ mole) de (méthyl-1' propylidène-1') hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36 b (Rdt = 71 %).

Cristaux jaune pâle. F = 118°C.

Analyse $C_{11}H_{13}N_5$: Calc.% : C 61,38 H 6,09 N 32,53
Tr. : 61,38 6,06 32,67

I.R. (KBr) : 3240 (m) ; 3040 (f) ; 2970 (f) ; 2920 (f) 1640 (F) ; 1600 (F) ; 1575)(f) ; 1545 (m) 1465 (f) ; 1430 (F) ; 1400 (m) ; 1380 (m) 1350 (f) ; 1260 (f) ; 1220 (m) ; 1130 (f) ; 1100 (f) ; 830 (m) ; 800 (f) 745 (f) et 675 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,28 et 1,23 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; CH_3-1' : 2,22 et 2,13 ; CH_2 = 2,55 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; H-7 : 7,70 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 8,3) ; H-8 : 8,18 ($J_{6,8}$ = 1,7,

$J_{7,8}$ = 8,3) ; H-6 : 8,75 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,7) ; H-2 : 8,85 ; NH : 9,82.

36c (METHYL-1' BUTYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

On opère comme pour la (méthyl-1' butylidène-1') hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 35c. On traite ainsi 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4. On obtient 0,957 g ($4,2 \times 10^{-3}$ mole) de (méthyl-1' butylidène-1') hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36c (Rdt = 67%). Ce produit est recristallisé dans l'éther de pétrole (40-50°C).

Poudre jaune. F = 133°C.

Analyse $C_{12}H_{15}N_5$: Calc.% : C 62,86 H 6,59 N 30,54
Tr. 63,01 6,52 30,31

I.R. (KBr) : 3330 (m) ; 3025 (f) ; 2950 (m) ; 2920 (f) 2860 (f) ; 1560 (F) ; 1535 (m) ; 1480 (m) 1430 (m) ; 1370 (m) ; 1315 (F) ; 1270 (f) 1135 (m) ; 925 (f) ; 835 (m) ; 810 (f) ; 770 (f) ; 760 (f) et 690 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3-4' : 1,0 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; CH_2-3' : 1,4 à 1,9 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; CH_3-1' : 2,12 et 2,4 ; CH_2-2': 2,53 et 2,63 ; H-7 : 7,67 ($J_{6,7}$ = 4,2, $J_{7,8}$ = 8); H-8 : 8,13 ($J_{6,8}$ = 1,5, $J_{7,8}$ = 8) ; H-6 : 8,22 ($J_{6,7}$ = 4,2, $J_{6,8}$ = 1,5) ; H-2 : 8,32 ; NH : 9,85.

36d (PHENYL-1' ETHYLIDENE) HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 et 10 ml d'acétophénone sont chauffés ensemble 30 mn à 120°C. 140 ml d'éther de pétrole (40-50°C) sont alors ajoutés au mélange refroidi. Les cristaux formés sont filtrés puis recristallisés dans l'éthanol. On obtient 1,2g($4,5 \times 10^{-3}$ mole) de (phényl-1' éthylidène) hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36d. (Rdt = 73 %).

Poudre jaune. F = 165°C.

Analyse $C_{15}H_{13}N_5$: Calc.% : C 68,43 H 4,98 N 26,20
Tr. : 68,60 4,81 26,57

I.R. (KBr) : 3330 (f) ; 3030 (f) ; 1575 (F) ; 1525 (F) 1490 (m) ; 1470 (f) ; 1435 (m) ; 1360 (F) 1315 (F) ; 1290 (f) ; 1140 (m) ; 830 (m); 795 (m) ; 760 (m) ; 735 (f) ; 690 (m) ; 685 (f) et 650 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 2,49 ; H-8, H-7, C_6H_5 : 7,3 à 8,25; H-6 : 8,74 ($J_{6,7} = 4$, $J_{6,8} = 1,5$) ; H-2 : 8,87 ; NH : 10,15.

36e (BENZYL-1' ETHYLIDENE) HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 et 6 ml de phényl-1 propanone-2 sont chauffés 30 mn à 130-140°C. On ajoute alors au mélange refroidi de

l'éther de pétrole. Le solide obtenu est filtré puis lavé avec de l'éther de pétrole. On obtient 0,4 g ($1,4 \times 10^{-3}$ mole) de (benzyl-1' éthylidène) hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36e. (Rdt = 23 %). Ce produit est recristallisé dans l'heptane.

Poudre jaune. F = 124°C.

Analyse $C_{16}H_{15}N_5$: Calc.% : C 69,30 H 5,45 N 25,25
Tr. : 69,15 5,58 25,30

I.R. (KBr) : 3420 (m) ; 3320 (m) ; 3040 (f) ; 1570 (F) 1530 (F) ; 1470 (f) ; 1425 (f) ; 1365 (m) 1305 (m) ; 1125 (m) ; 820 (f) ; 800 (f) ; 760 (m) ; 705 (f) ; 675 (f) et 650 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 2,04 ; CH_2 : 3,83 ; C_6H_5 : 7,33 ; H-7 : 7,71 ($J_{6,7} = 4,2$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-8 : 8,21 ($J_{6,8} = 1,7$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-6 : 8,76 ($J_{6,7} = 4,2$, $J_{6,8} = 1,7$) ; H-2 : 8,91 ; NH : 9,96.

36f (ETHYL-1' PROPYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 et 50 ml de pentanone-3 sont chauffés 20 mn à reflux. La solution obtenue est évaporée à sec, sous pression réduite puis l'huile rouge obtenue est extraite avec de l'éther. On fait précipiter un solide jaune en ajoutant de l'éther de pétrole (40-50°C) à la phase éthérée. Le solide est filtré et lavé avec de l'éther de pétrole. On obtient

0,93 g (4×10^{-3} mole) d'(éthyl-1', propylidène-1') hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36f. (Rdt = 55,5 %). Ce produit est recristallisé dans le cyclohexane.

Poudre jaune. F = 183°C.

Analyse $C_{12}H_{15}N_5$: Calc.% : C 62,86 H 6,59 N 30,54
Tr. : 62,90 6,96 30,03

I.R. (KBr) : 3340 (m) ; 3040 (f) ; 2960 (m) ; 2930 (m) 2870 (f) ; 1630 (m) ; 1600 (F) ; 1575 (F) 1530 (F) ; 1475 (m) ; 1435 (m) ; 1370 (m) 1305 (m) ; 1280 (f) ; 1220 (f) ; 1130 (m) 1120 (f) ; 1035 (f) ; 980 (f) ; 920 (f) 835 (m) ; 825 (f) ; 800 (f) ; 745 (f) et 680 (m) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 1,6 à 0,95 ($J_{CH_2,CH_3} = 7$) ; CH_2 : 2 à 2,8 ($J_{CH_2,CH_3} = 7$) ; H-7 : 7,68 ($J_{6,7} = 4,3$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-8 : 8,16 ($J_{6,8} = 1,5$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-6 : 8,73 ($J_{6,7} = 4,3$, $J_{6,8} = 1,5$) ; H-2 : 8,82 ; NH : 10,01.

36g (PHENYL-1' PROPYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Un mélange formé de 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 et de 15 ml de phényl-1 propanone-1 est chauffé 1 h à 120-130°C. On refroidit la solution rouge obtenue puis on y ajoute un mélange d'éther et d'éther de pétrole (40 - 60°C) pour faire précipiter un solide jaune. Après filtration et lavage du solide, on

obtient 0,82 g ($3,0 \times 10^{-3}$ mole) de (phényl-1' propylidène -1') hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36g. (Rdt = 48%). Ce produit est recristallisé dans un mélange éther-éther de pétrole.

Poudre jaune. F = 175°C.

Analyse $C_{16}H_{15}N_5$: Calc.% : C 69,30 H 5,45 N 25,25
Tr. : 69,20 5,56 25,35

I.R. (KBr) : 3330 (m) ; 3030 (f) ; 3010 (f) ; 2960 (f) 2880 (f) ; 1600 (m) ; 1560 (F) ; 1530 (F) 1490 (m) ; 1475 (m) ; 1440 (m) ; 1370 (F) 1335 (f) ; 1305 (m) ; 1280 (f) ; 1140 (m) 1110 (f) ; 1010 (f) ; 840 (f) ; 830 (m) ; 810 (m) ; 760 (f) ; 730 (f) ; 690 (m) ; 680 (m) et 650 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,36 ($J_{CH_2,CH_3} = 7$) ; CH_2 : 2,99 ($J_{CH_2,CH_3} = 7$) ; H-8, H-7, C_6H_5 : 7,3 à 8,3 ; H-6 : 8,77 ($J_{6,7} = 4,3$, $J_{6,8} = 1,7$) H-2 : 8,86 ; NH : 10,35.

36h BENZYLIDENE HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

Un mélange, formé de 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4, de 25 ml de méthanol et de 0,65 g ($6,1 \times 10^{-3}$ mole) d'aldéhyde benzoïque, est chauffé 20 mn à reflux. Après refroidissement puis évaporation du méthanol, le mélange obtenu est extrait avec de l'éther chaud. On obtient après évaporation de l'éther 0,78 g ($3,1 \times 10^{-3}$ mole) de benzylidène hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 36h. (Rdt = 50 %). Ce produit est

recristallisé dans l'éther.

Poudre jaune. F = 160°C.

Analyse $C_{14}H_{11}N_5$: Calc.% : C 67,46 H 4,45 N 28,09

Tr. : 67,30 4,30 27,90

I.R. (KBr) : 3200 (f) ; 3040 (f) ; 1610 (f) ; 1600 (f) 1580 (F) ; 1545 (F) ; 1480 (f) ; 1440 (m) 1370 (m) ; 1310 (f) ; 1220 (f) ; 1170 (f) 1135 (m) ; 1120 (f) ; 1040 (f) ; 945 (f) ; 865 (f) ; 835 (f) ; 825 (f) ; 805 (f) ; 765 (f) ; 695 (f) et 680 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : H-7, C_6H_5 : 7,2 à 7,9 ; H-8 : 8,13 ($J_{6,8}$= 1,7, $J_{7,8}$ = 8,5) ; CH : 8,29 ; H-6 : 8,71 ($J_{6,7}$ = 4,5, $J_{6,8}$ = 1,7) ; H-2 : 8,73.

37 (DIMETHYL-3',5' PYRAZOLYL-1')-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 50 ml d'acétylacétone sont chauffés 1 h à 120-130°C. Le mélange obtenu est évaporé sous pression réduite puis extrait avec du cyclohexane chaud. Le cyclohexane est évaporé. On obtient 0,24 g ($1,07 \times 10^{-3}$ mole) de (diméthyl-3',5' pyrazolyl-1')-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 37 (Rdt = 17 %). Ce produit est recristallisé dans le cyclohexane.

Poudre blanche. F = 159°C.

Analyse $C_{12}H_{11}N_5$: Calc.% : C 64,06 H 4,89 N 31,15

Tr. : 64,62 5,08 31,16

I.R. (KBr) : 3120 (f) ; 3080 (f) ; 2990 (f) ; 2935 (f) 1600 (F) ; 1585 (F) ; 1555 (F) ; 1490 (m) 1450 (F) ; 1425 (F) ; 1340 (m) ; 1325 (m) 1300 (F) ; 1190 (m) ; 1145 (F) ; 1115 (m) 1050 (f) ; 1030 (m) ; 990 (m) ; 980 (m) ; 855 (m) ; 840 (m) ; 815 (m) ; 800 (F) ; 765 (m) ; 710 (f) ; 670 (m) et 660 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3-3' : 2,33 ; CH_3-5' : 2,65 ; CH-4' : 6,14 ; H-6 : 7,58 ($J_{5,6}$ = 8,5, $J_{6,7}$ = 4,3) ; H-7, H-2, H-5 : 9,15 à 9,55 ($J_{5,7}$ = 2).

38 (DIMETHYL-3',5' ETHYL-4' PYRAZOLYL-1')-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 20 ml d'éthyl-3 acétylacétone sont mélangés puis chauffés 3 h à 110-130°C. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite et l'huile brun rouge obtenue est extraite avec du cyclohexane chaud. Le cyclohexane est évaporé lentement à température ordinaire. On obtient 0,24 g ($0,95 \times 10^{-3}$ mole) de (diméthyl-3',5' éthyl-4' pyrazolyl-1') -4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 38. (Rdt = 15,3 %). Ce produit est recristallisé dans le cyclohexane.

Cristaux incolores. F = 157°C.

Analyse $C_{14}H_{15}N_5$: Calc.% : C 66,38 H 5,97 N 27,64

Tr. : 66,91 5,92 27,07

I.R. (KBr) : 3090 (f) ; 2985 (f) ; 2940 (f) ; 1605 (m) 1570 (m) ; 1560 (F) ; 1500 (m) ; 1475 (m) 1460 (m) ; 1430 (m) ; 1420 (m) ; 1400 (m) 1375 (m) ; 1340 (m) ; 1310 (f) ; 1290 (m) 1215 (f) ; 1120 (f) ; 1100 (f) ; 1040 (f) 1015 (f) ; 975 (m) ; 850 (f) ; 810 (m) ; 785 (f) et 680 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,17 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; CH_3-3' : 2,34 ; CH_2-4' : 2,52 (J_{CH_2,CH_3} = 7,5) ; CH_3-5' : 2,61 ; H-6 : 7,65 ($J_{5,6}$ = 8,5, $J_{6,7}$ = 4,5) ; H-7, H-2, H-5 : 9,2 à 9,6 ($J_{5,6}$ = 8,5, $J_{5,7}$ = 2, $J_{6,7}$ = 4,5).

39 (DIMETHYL-3',5' n-PROPYL-4' PYRAZOLYL-1')-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 20 ml de n-propyl-3 acétylacétone sont mélangés puis chauffés 3 h à 100-110°C. Le mélange est évaporé sous pression réduite et l'huile brun noir obtenue est extraite avec de l'éther de pétrole (40-50° C) chaud. L'éther de pétrole est évaporé lentement à température ordinaire. On obtient 0,23 g ($0,86 \times 10^{-3}$ mole) de (diméthyl-3',5' n-propyl-4' pyrazolyl-1')-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 39. (Rdt = 14 %). Ce produit est recristallisé dans

l'éther de pétrole (40-50°C).

Cristaux incolores. F = 106° C.

Analyse $C_{15}H_{17}N_5$: Calc.% : C 67,39 H 6,41 N 26,20

Tr. : 67,55 6,30 26,37

I.R. (KBr) : 3110 (f) ; 2960 (f) ; 2940 (f) ; 2880 (f) 1605 (m) ; 1550 (F) ; 1530 (m) ; 1495 (m) 1475 (m) ; 1445 (m) ; 1415 (F) ; 1395 (m) 1375 (m) ; 1340 (m) ; 1315 (m) ; 1290 (m) 1210 (m) ; 1120 (m) ; 1000 (m) ; 970 (m) ; 845 (m) ; 810 (m) ; 780 (f) ; 760 (f) ; 740 (f) ; 710 (f) ; 690 (f) et 660 (m) cm^{-1}

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 0,93 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; CH_2 : 1,57 (J_{CH_2,CH_3} = 7) ; CH_3-3' : 2,30 ; CH_2-4' : 2,45 ; CH_3-5' : 2,57 ; H-6 : 7,58 ($J_{5,6}$ = 8,5, $J_{6,7}$ = 4,3) ; H-7 : 9,20 ($J_{5,7}$ = 1,8, $J_{6,7}$ = 4,3) ; H-2 : 9,26 ; H-5 : 9,38 ($J_{5,6}$ = 8,5, $J_{5,7}$ = 1,8).

40 (n-BUTYL-4' DIMETHYL-3',5' PYRAZOLYL-1')-4 PYRIDO [2,3-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 20 ml de n-butyl-3 acétylacétone sont mélangés puis chauffés 30 mn à 130-135°C. Le mélange est alors évaporé sous pression réduite et l'huile brun noir obtenue est extraite avec de l'éther de pétrole (40-50°C) chaud. L'éther de pétrole est alors évaporé lentement à froid. On obtient 0,23 g ($0,82 \times 10^{-3}$ mole) de (n-butyl-4'

diméthyl-3',5' pyrazolyl-1')-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 40 (Rdt = 13,2 %). Ce produit est recristallisé dans l'éther de pétrole.

Cristaux incolores. F = 80-81°C.

Analyse $C_{16}H_{19}N_5$: Calc.% : 68,30 H 6,81 N 24,89
Tr. : 68,50 6,90 24,69

I.R. (KBr) : 3115 (f) ; 3035 (f) ; 2970 (m) ; 2940 (m) 2880 (f) ; 1600 (m) ; 1570 (m) ; 1555 (F) 1495 (m) ; 1470 (m) ; 1455 (m) ; 1440 (m) 1415 (F) ; 1400 (F) ; 1375 (m) ; 1340 (F) 1310 (m) ; 1290 (m) ; 1265 (f) ; 1245 (f) 1210 (m) ; 1140 (m) ; 1120 (m) ; 1000 (m) 970 (f) ; 920 (f) ; 855 (m) ; 810 (F) ; 750 (f) ; 730 (f) ; 710 (f) ; 690 (f) et 660 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : $CH_2CH_2CH_3$: 0,90 à 1,65 ; CH_3-3' : 2,32 ; CH_2-4' : 2,47 ; CH_3-5' : 2,59 ; H-6 : 7,60 ($J_{5,6}$ = 8,5, $J_{6,7}$ = 4,3) ; H-7 : 9,20 ($J_{5,7}$ = 2, $J_{6,7}$ = 4,3) ; H-2 : 9,30; H-5 : 9,40 ($J_{5,6}$ = 8,5, $J_{5,7}$ = 2).

42 (METHYL-1' OXO-3' BUTYLIDENE-1') HYDRAZINO-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 et 40 ml d'acétylacétone sont chauffés 30 mn à 110°C. Il se forme des plaquettes oranges. Le mélange refroidi est filtré et le précipité est lavé avec de l'éther

de pétrole puis séché à l'air. On obtient 1,034 g (4,25 x 10^{-3} mole) de (méthyl-1' oxo-3' butylidène-1') hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 42. (Rdt = 69 %). Ce produit est recristallisé dans l'acétylacétone.

Cristaux oranges. F = 245°C.

Analyse $C_{12}H_{15}N_5O$: Calc.% : C 59,50 H 4,95 N 28,87
Tr. : 59,79 5,29 28,38

I.R. (KBr) : 3200 (f) ; 3150 (f) ; 3040 (f) ; 2990 (f) 1620 (m) ; 1600 (F) ; 1575 (m) ; 1525 (F) 1500 (m) ; 1450 (f) ; 1420 (F) ; 1370 (m) 1290 (F) ; 1250 (f) ; 1120 (m) ; 1070 (f) 1030 (f) ; 980 (f) ; 940 (f) ; 800 (f) ; 790 (f) ; 745 (f) et 690 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : (très peu soluble) : CH_3 : - 0,61 ; CH_3 : -0,37 ; H-8 : 4,90 ($J_{7,8}$ = 4, $J_{8,9}$ = 8) ; H-9 : 5,15 ($J_{7,9}$ = 1,7, $J_{8,9}$ = 8) ; H-2 : 5,36 ; H-7 : 5,92 ($J_{7,8}$ = 4, $J_{7,9}$ = 1,7).

43 (DIMETHYL-3',5' PYRAZOLYL-1')-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g (6,2 x 10^{-3} mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 et 50 ml d'acétylacétone sont chauffés 30 mn à 120° C en présence de 1 g de chlorure d'ammonium et de 3 g de sulfate de magnésium sec. Le mélange est filtré à froid et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. On obtient 0,97 g (4,3 x 10^{-3} mole) de (diméthyl-3',5'

pyrazolyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 43 (Rdt = 69 %). Ce produit est recristallisé dans le cyclohexane.

Poudre blanche. F = 112°C.

Analyse $C_{12}H_{11}N_5$: Calc.% : C 64,06 H 4,89 N 31,15
Tr. : 63,86 5,05 31,09

I.R. (KBr) : 2940 (f) ; 2900 (f) ; 1580 (m) ; 1555 (m) 1490 (F) ; 1450 (m) ; 1420 (m) ; 1400 (m) 1350 (m) ; 1290 (m) ; 1225 (f) ; 1200 (f) 1145 (m) ; 1120 (f) ; 1100 (f) ; 1025 (m) 990 (m) ; 970 (f) ; 840 (m) ; 830 (m) ; 805 (m) ; 790 (m) ; 765 (m) ; 690 (m) ; 660 (m) et 655 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3-3' : 2,50 ; CH_3-5' : 2,46 ; CH-4' : 6,20 ; H-7 : 7,85 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{7,8}$ = 8,3) H-8 : 8,42 ($J_{6,8}$ = 1,7, $J_{7,8}$ = 8,3) ; H-6 : 9,16 ($J_{6,7}$ = 4, $J_{6,8}$ = 1,7) ; H-2 : 9,30.

44 (DIMETHYL-3',5' ETHYL-4' PYRAZOLYL-1')-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4 est mélangé avec 5 ml d'éthyl-3 acétylacétone, 10 ml de méthanol, 1 g de chlorure d'ammonium et 2 à 3 g de tamis moléculaire, puis chauffé 30 mn à reflux. Après évaporation à sec sous pression réduite, le mélange est extrait avec du cyclohexane chaud. Le cyclohexane est concentré lentement à froid, et le précipité formé est filtré.

On obtient 0,63 g ($2,5 \times 10^{-3}$ mole) de (diméthyl-3',5' éthyl-4' pyrazolyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 44. (Rdt = 40 %). Ce produit est purifié par recristallisation dans le cyclohexane.

Cristaux incolores. F = 113°C.

Analyse $C_{14}H_{15}N_5$:	Calc.% :	C 66,38	H 5,97	N 27,64
	Tr. :	65,92	5,84	27,39

I.R. (KBr) : 2950 (m) ; 2915 (f) ; 2860 (f) ; 1590 (f) 1545 (m) ; 1490 (F) ; 1450 (F) ; 1410 (m) 1350 (m) ; 1325 (f) ; 1295 (f) ; 1265 (f) 1210 (f) ; 1140 (m) ; 1115 (m) ; 1095 (f) 1005 (f) ; 980 (m) ; 960 (f) ; 855 (f) ; 840 (f) ; 830 (m) ; 805 (m) ; 795 (m) ; 755 (f) ; 715 (f) ; 695 (m) ; 675 (F) et 650 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 1,13 ($J_{CH_2,CH_3} = 7$) ; CH_3-3' :2,35; CH_3-5' : 2,40 ; CH_2-4': 2,53 ($J_{CH_2,CH_3}=7$) H-7 : 7,86 ($J_{6,7} = 4$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-8 : 8,46 ($J_{6,8} = 1,7$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-6 : 9,21 ($J_{6,7} = 4$, $J_{6,8} = 1,7$) ; H-2 : 9,32.

45 (DIMETHYL-3',5' n-PROPYL-4' PYRAZOLYL-1')-4 PYRIDO [3,2-d] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4, 5 ml de n-propyl-3 acétylacétone et 10 ml de

méthanol sont mélangés à 1 g de chlorure d'ammonium et 3 g de tamis moléculaire puis chauffés 30 mn à reflux. Le mélange est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu obtenu est extrait avec du cyclohexane chaud. Le cyclohexane est concentré lentement à température ordinaire et les cristaux formés sont filtrés. On obtient 0,4 g ($1,5 \times 10^{-3}$ mole) de (diméthyl-3',5' n-propyl-4' pyrazolyl-1')-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 45. (Rdt = 24 %). Ce produit est recristallisé dans le cyclohexane.

Cristaux brun pâle. F = 84° C.

Analyse $C_{15}H_{17}N_5$: Calc.% : C 67,39 H 6,41 N 26,20
Tr. : 67,15 6,30 26,34

I.R. (KBr) : 3030 (f) ; 3010 (f) ; 2950 (m) ; 2920 (m) 2860 (f) ; 1590 (f) ; 1560 (F) ; 1550 (F) 1490 (f) ; 1400 (F) ; 1415 (m) ; 1390 (m) 1350 (m) ; 1325 (f) ; 1295 (m) ; 1270 (f) 1225 (m) ; 1210 (m) ; 1140 (m) ; 1120 (m) 1090 (f) ; 1040 (f) ; 1020 (m) ; 1005 (f) 985 (m) ; 840 (m) ; 830 (m) ; 810 (m) ; 770 (f) ; 750 (f) ; 725 (f) ; 690 (m) et 650 (F) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_2CH_3 : 0,96 à 1,5 ($J_{CH_2,CH_3} = 6,5$) ; CH_3-3' : 2,33 ; CH_3-5' : 2,40 ; CH_2-4' : 2,45 ; H-7 : 7,79 ($J_{6,7} = 4,2$, $J_{7,8} = 8,5$) H-8 : 8,40 ($J_{6,8} = 1,5$, $J_{7,8} = 8,5$) ; H-6 : 9,13 ($J_{6,7} = 4,2$, $J_{6,8} = 1,5$) ; H-2 : 9,26.

46 PYRIDO [2,3-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

Méthode A :

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 50 ml d'orthoformiate de méthyle sont mélangés puis chauffés 30 mn à reflux. Le mélange, évaporé à sec sous pression réduite, est sublimé (150-200°C - 3 mmHg) pour donner 0,94 g ($5,5 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 46. (Rdt = 89 %).

Poudre blanche. F = 140°C.

Méthode B :

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3 et 50 ml d'acide formique sont mélangés et chauffés 30 mn à reflux. Le mélange, évaporé à sec sous pression réduite, est sublimé (150-200°C - 3 mmHg) pour donner 0,7 g ($4,1 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 46. (Rdt = 66 %).

Méthode C :

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-2 (s-triazolyl-3')-3 pyridine 48 et 40 ml d'orthoformiate de méthyle sont mélangés et chauffés 30 mn à reflux. Le mélange, évaporé à sec sous pression réduite, est sublimé (150-200°C - 3 mmHg) pour donner 0,6 g ($3,7 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 46 (Rdt = 59 %).

Analyse $C_8H_5N_5$:	Calc.% :	C 56,14	H 2,94	N 40,92
	Tr. :	56,17	2,98	40,66

I.R. (KBr) : 3100 (f) ; 3060 (m) ; 1620 (F) ; 1550 (m) 1525 (m) ; 1480 (m) ; 1435 (m) ; 1420 (f) 1390 (f) ; 1365 (F) ; 1300 (m) ; 1270 (m) 1250 (m) ; 1220 (f) ; 1180 (F) ; 1165 (m) 1110 (m) ; 1065 (m) ; 1035 (f) ; 960 (f) 920 (f) ; 900 (m) ; 830 (f) ; 810 (F) ; 740 (f) ; 700 (m) et 660 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : H-9 : 7,72 ($J_{8,9}$ = 4,4, $J_{9,10}$ = 8) ; H-3 : 8,44 ; H-10 : 8,87 ($J_{8,10}$ = 2, $J_{9,10}$ = 8) ; H-8 : 9,11 ($J_{8,9}$ = 4,4, $J_{8,10}$ = 2) ; H-5 : 9,42.

47 PYRIDO [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

Méthode A :

On opère comme pour la pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 46 (méthode A). On traite ainsi 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4. On isole après sublimation (150-200°C - 3 mmHg) 0,855 g ($5,0 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 47. (Rdt = 80 %).

Poudre blanche. F = 131°C.

Méthode B :

On opère comme pour la pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 46 (méthode B). On traite ainsi 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4. On obtient après sublimation 0,78 g ($4,56 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 47. (Rdt = 73 %).

Méthode C :

On opère comme pour la pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 46 (méthode C). On traite ainsi 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (s-triazolyl-3')-2 pyridine 49. On obtient après sublimation 0,8 g ($4,9 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 47. (Rdt = 80 %).

Analyse $C_8H_5N_5$: Calc.% : C 56,14 H 2,94 N 40,92
Tr. : 56,08 2,91 41,05

I.R. (KBr) : 3050 (f) ; 1610 (F) ; 1525 (m) ; 1480 (m) ; 1430 (m) ; 1410 (F) ; 1365 (m) ; 1260 (m) ; 1180 (f) ; 1150 (f) ; 1100 (m) ; 900 (m) ; 820 (m); 800 (f) ; 720 (F) et 660 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : H-8 : 7,81 ($J_{7,8} = 8,5$, $J_{8,9} = 4,3$) ; H-7 : 8,44 ($J_{7,8} = 8,5$, $J_{7,9} = 1,5$) ; H-3 : 8,57 ; H-9 : 9,07 ($J_{7,9} = 1,5$, $J_{8,9} = 4,3$) ; H-5 : 9,37.

48 AMINO-2 (S-TRIAZOLYL-3')-3 PYRIDINE

1 g ($5,85 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 46 et 50 ml d'une solution aqueuse de potasse à 10 % sont mélangés puis chauffés 1 h à reflux. Le mélange est refroidi puis neutralisé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. La suspension est extraite avec de grands volumes d'éther. L'éther séché est évaporé

sous pression réduite. On obtient 0,805 g ($5,0 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-2 (s-triazolyl-3')-3 pyridine 48 (Rdt = 85 %). Ce produit est recristallisé dans le benzène.

Poudre blanche. F = 195°C.

Analyse $C_7H_7N_5$: Calc. % :	C 52,17	H 4,38	N 43,45
Tr. :	52,33	4,30	43,89

I.R. (KBr) : 3395 (m) ; 3300 (m) ; 3110 (f) ; 3060 (f) ; 3020 (f) ; 1625 (F) ; 1600 (f) ; 1550 (f) ; 1485 (F) ; 1445 (m) ; 1390 (f) ; 1310 (f) ; 1270 (m) ; 1230 (f) ; 1125 (f) ; 1100 (F) ; 1050 (f) ; 990 (m) ; 975 (m); 860 (f) ; 800 (m) ; 765 (f) ; 715 (F) et 675 (m) cm^{-1}.

R.M.N δ (DMSO) : H-5 : 4,19 ($J_{4,5} = 7,5$, $J_{5,6} = 5$) ; NH : 4,72 ; H-6 : 5,59 ($J_{4,6} = 2$, $J_{5,6} = 5$) ; H-4 : 5,79 ($J_{4,5} = 7,5$, $J_{4,6} = 2$) ; H-5' : 6,07.

49 AMINO-3 (S-TRIAZOLYL-3')-2 PYRIDINE

1 g ($5,85 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 47 et 50 ml d'une solution aqueuse de potasse à 10 % sont mélangés puis chauffés 1 h à reflux. Le mélange refroidi est neutralisé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique puis extrait avec de grands volumes d'éther. L'éther séché et évaporé sous vide, on obtient 0,8 g ($5,0 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (s-triazolyl-3')-2 pyridine 49 (Rdt = 85 %). Ce produit est recristallisé dans le

benzène.

Poudre blanche. F = 183°C.

Analyse $C_7H_7N_5$: Calc.% : C 52,17 H 4,38 N 43,45
Tr. : 52,19 4,30 43,18

I.R. (KBr) : 3410 (m) ; 3320 (m) ; 3120 (f) ; 3070 (f)
3020 (f) ; 2920 (m) ; 2855 (f) ;
1630 (F) ; 1610 (f) ; 1550 (m) ;
1490 (F) ; 1450 (m) ; 1400 (f) ;
1340 (f) ; 1315 (f) ; 1270 (F) ;
1130 (f) ; 1100 (m) ; 1060 (f) ;
995 (F) ; 980 (m) ; 810 (m) ; 800 (m) ;
720 (F) et 680 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : NH : 4,32 ; H-5 : 5,39 ($J_{4,5} = J_{5,6} = 5$)
H_4, H_6 : 7,2 ($J_{4,5} = J_{5,6} = 5$, $J_{4,6} = 1$)

50 METHYL-3 PYRIDO [2,3-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [2,3-d] pyrimidine 3, 2 ml d'orthoacétate d'éthyle et 5 ml de méthanol sont mélangés et chauffés à reflux 1 h. Le mélange refroidi est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu obtenu est sublimé (170°C - 3 mmHg). On obtient 0,85 g ($4,6 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-3 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 50. (Rdt = 74 %).

Poudre blanche. F = 185°C.

Analyse $C_9H_7N_5$: Calc.% : C 58,37 H 3,81 N 37,82

Tr. : 58,70 3,80 37,60

I.R. (KBr) : 3410 (m) ; 3060 (m) ; 3000 (f) ; 2980 (f) ; 2920 (f) ; 1620 (F) ; 1550 (m) ; 1510 (m) ; 1490 (m) ; 1460 (f) ; 1430 (m) ; 1360 (f) ; 1350 (f) ; 1325 (f) ; 1295 (m) ; 1255 (f) ; 1110 (f) ; 1070 (m) ; 1035 (f) ; 950 (f) ; 815 (f) ; 795 (F) ; 760 (f) ; 730 (f) ; 680 (f) et 655 (f) cm^{-1}.

R.M.N.δ ($CDCl_3$) : CH_3 = 2,70 ; H-9 : 7,70 ($J_{8,9}$ = 4,5, $J_{9,10}$ = 8) ; H-10 : 8,87 ($J_{8,10}$ = 2, $J_{9,10}$ = 8) ; H-8 : 9,14 ($J_{8,9}$ = 4,5, $J_{8,10}$ = 2) ; H-5 : 9,48.

51 METHYL-3 PYRIDO [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

On opère comme pour la méthyl-3 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 50. On traite ainsi 1 g ($6,2 \times 10^{-3}$ mole) d'hydrazino-4 pyrido [3,2-d] pyrimidine 4. On isole, après sublimation (160°C - 3 mmHg), 0,89 g ($4,8 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-3 pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 51. (Rdt = 78,6 %). Ce produit est purifié par sublimation (160°C - 3 mmHg).

Poudre blanche. F = 211°C.

Analyse $C_9H_7N_5$: Calc.% : C 58,37 H 3,81 N 37,82

Tr. : 58,50 3,79 37,62.

I.R. (KBr) : 3005 (f) ; 2970 (f) ; 1610 (F) ; 1525 (m) ; 1490 (F) ; 1465 (m) ; 1435 (m) ; 1420 (m) ; 1365 (F) ; 1335 (m) ; 1295 (m) ; 1270 (f) ; 1245 (F) ; 1200 (f) ; 1165 (f) ; 1105 (m) ; 1085 (m) ; 1040 (f) ; 980 (f) ; 940 (f) ; 905 (m) ; 830 (m); 795 (m) ; 765 (m) ; 715 (F) et 645 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 2,71 ; H-8 : 7,70 ($J_{7,8}$ = 8,2, $J_{8,9}$ = 4,3) ; H-7 : 8,32 ($J_{7,8}$ = 8,2, $J_{7,9}$ = 1,7) ; H-9 : 8,99 ($J_{7,9}$ = 1,7, $J_{8,9}$ = 4,3) ; H-5 : 9,16.

52 AMINO-2 (METHYL-5' S-TRIAZOLYL-3')-3 PYRIDINE

On opère comme pour l'amino-2 (s-triazolyl-3')-3 pyridine 48. On traite ainsi 1 g ($5,04 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-3 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 50. On isole, après évaporation à sec, 0,48 g ($2,75 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-2 (méthyl-5' s-triazolyl-3')-3 pyridine 52. (Rdt = 51 %).

Poudre blanche. F = 190-191°C.

Analyse $C_8H_9N_5$: Calc.% : C 54,85 H 5,18 N 39,97

Tr. : 54,55 5,31 40,07

I.R. (KBr) : 3435 (m) ; 3320 (f) ; 3140 (f) ; 3050 (f) 2910 (f) ; 2840 (f) ; 1620 (F) ; 1560 (m) 1465 (m) ; 1430 (m) ; 1250 (m) ; 1160 (f) 1100 (f) ; 1050 (f) ; 980 (f) ; 865 (f) ; 805 (f) ; 780 (m) ; 740 (f) ; 710 (f) et 660 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : CH_3 : - 0,08 ;
H-5 : 4,18 ($J_{4,5}$ = 4,7, $J_{5,6}$ = 7,5) ;
NH : 4,6 ; H-6 : 5,54 ($J_{4,6}$ = 2, $J_{5,6}$ = 7,5) ; H-4 : 5,75 ($J_{4,5}$ = 4,7, $J_{4,6}$ = 2).

53 AMINO-3 (METHYL-5' S-TRIAZOLYL-3')-2 PYRIDINE

On opère comme pour l'amino-3 (s-triazolyl-3')-2 pyridine 49. On traite ainsi 0,5 g ($2,5 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-3 pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 51. On isole, après évaporation à sec, 0,39 g ($2,2 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (méthyl-5' s-triazolyl-3')-2 pyridine 53. (Rdt = 88 %). Ce produit est recristallisé dans le benzène.

Poudre blanche. F = 228°C.

Analyse $C_8H_9N_5$: Calc.% : C 54,85 H 5,18 N 39,97

Tr. : 54,80 5,20 39,70

I.R. (KBr) : 3420 (F) ; 3320 (F) ; 3110 (m) ; 3060 (m) ; 3020 (f) ; 2980 (f) ; 2920 (m) ; 2840 (f) ;

1625 (F) ; 1505 (m) ; 1485 (m) ; 1450 (m) ; 1410 (f) ; 1390 (f) ; 1300 (m) ; 1275 (f) ; 1265 (f) ; 1240 (f) ; 1140 (m) ; 1025 (f) ; 1000 (F) ; 845 (f) ; 790 (F) ; 710 (F) et 655 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : CH_3 : - 0,16 ; NH : 4,30 ; H-4, H-6 : 4,69 ($J_{4,5} = J_{5,6} = 2,7$) ; H-5 : 5,39 ($J_{4,5} = J_{5,6} = 2,7$).

54 METHYL-5 PYRIDO [2,3-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

0,5 g (3,1 x 10^{-3} mole) d'amino-2 (s-triazolyl-3')-3 pyridine 48 et 5 ml d'orthoacétate d'éthyle sont mélangés puis chauffés 30 mn à 130-140°C. Il se forme des aiguilles jaunes. Le mélange refroidi est filtré et le solide est lavé par de l'éther de pétrole. On obtient 0,41 g (2,2 x10^{-3} mole) de méthyl-5 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 54. (Rdt = 71 %). Ce produit est purifié par sublimation (160°C - 3 mmHg).

Poudre blanche. F = 209-210°C.

Analyse $C_9H_7N_5$:	Calc. % :	C 58,37	H 3,81	N 37,82
	Tr. :	58,58	3,79	37,62

I.R. (KBr) : 3090 (f) ; 3050 (f) ; 2995 (f) ; 2910 (f) ; 1640 (F) ; 1600 (f) ; 1555 (F) ; 1525 (m) ; 1480 (f) ; 1435 (m) ; 1415 (m) ; 1380 (F) ; 1350 (m) ; 1315 (f) ; 1300 (f) ; 1275 (f) ;

1260 (f) ; 1215 (f) ; 1180 (m) ; 1170 (F) ; 1160 (f) ; 1100 (m) ; 1050 (f) ; 1035 (f) ; 9,75 (f) ; 920 (f) ; 870 (m) ; 815 (f) ; 785 (f) ; 730 (f) ; 705 (m) et 660 (F) cm^{-1}.

R.M.N.$\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 3,12 ; H-9 : 7,64 ($J_{8,9}$ = 4,4, $J_{9,10}$ = 8) ; H-3 : 8,45 ; H-10 : 8,84 ($J_{8,10}$= 2, $J_{9,10}$ = 8) ; H-8 : 9,11 ($J_{8,9}$ = 4,4, $J_{8,10}$ = 2).

55 METHYL-5 PYRIDO [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

On opère comme pour la méthyl-5 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 54. On traite ainsi 0,5 g ($3,1 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (s-triazolyl-3')-2 pyridine 49. On isole 0,5 g ($2,7 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-5 pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 55. (Rdt = 87 %). Ce produit est purifié par subli-mation (160°C - 3 mmHg).

Poudre blanche. F = 189°C.

Analyse $C_9H_7N_5$:		C	H	N
	Calc.% :	58,37	3,81	37,82
	Tr. :	58,19	3,81	37,49

I.R. (KBr) : 3080 (f) ; 3040 (f) ; 3000 (f) ; 2950 (f) ; 1630 (F) ; 1525 (m) ; 1475 (m) ; 1440 (m) ; 1425 (m) ; 1400 (m) ; 1380 (F) ; 1365 (F) ; 1300 (f) ; 1285 (f) ; 1260 (F) ; 1225 (m) ; 1180 (m) ; 1130 (f) ; 1100 (f) ; 1040 (f) ; 980 (m) ; 930 (f) ; 820 (m) ; 790 (m) ; 715 (F) ; 690 (f) et 650 (F) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3 : 3,07 ; H-8 : 7,75 ($J_{7,8}$ = 8, $J_{8,9}$ = 4,3) ; H-7 : 8,32 ($J_{7,8}$ = 8, $J_{7,9}$ = 1,5) ; H-3 : 8,52 ; H-9 : 9,03 ($J_{7,9}$ = 1,5, $J_{8,9}$ = 4,3).

56 DIMETHYL-3,5 PYRIDO [2,3-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

0,5 g ($2,85 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-2 (méthyl-5' s-triazolyl-3')-3 pyridine 52 et 2 ml d'orthoacétate de méthyle sont chauffés ensemble 1h 30 mn à 150°C. Le mélange refroidi est évaporé sous pression réduite et le résidu est sublimé (170°C - 3 mmHg). On obtient 0,2 g ($1,0 \times 10^{-3}$ mole) de diméthyl-3,5 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine. (Rdt = 35 %)

Poudre blanche. F = 153°C.

Analyse $C_{10}H_9N_5$:	Calc.% :	C 60,29	H 4,55	N 35,15
	Tr. :	59,99	4,41	35,19

I.R. (KBr) : 3025 (f) ; 3000 (f) ; 2960 (f) ; 2920 (f) ; 1625 (F) ; 1555 (F) ; 1530 (m) ; 1495 (m) ; 1430 (F) ; 1390 (F) ; 1370 (m) ; 1330 (f) ; 1305 (F) ; 1260 (m) ; 1220 (f) ; 1175 (f) ; 1160 (F) ; 1110 (m) ; 1040 (m) ; 1020 (f) ; 990 (f) ; 880 (f) ; 800 (F) ; 760 (f) ; 730 (f) et 680 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3-3 : 2,67 ; CH_3-5 : 3,06 ; H-9 : 7,61 ($J_{8,9}$ = 4,5, $J_{9,10}$ = 8) ; H-10 : 8,77 ($J_{8,10}$ = 2, $J_{9,10}$ = 8) ; H-8 : 9,08 ($J_{8,9}$ = 4,5, $J_{8,10}$ = 2).

57 DIMETHYL-3,5 PYRIDO [3,2-d] S-TRIAZOLO [3,4-f] PYRIMIDINE

On opère comme pour la diméthyl-3,5 pyrido [2,3-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 56. On traite ainsi 0,5 g ($2,85 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (méthyl-5' s-triazolyl-3')-2 pyridine 53. On obtient, après évaporation à sec puis lavage à l'éther de pétrole, 0,5 g ($2,4 \times 10^{-3}$ mole) de diméthyl-3,5 pyrido [3,2-d] s-triazolo [3,4-f] pyrimidine 57. (Rdt = 84%). Ce produit est purifié par sublimation (160°C - 3 mmHg).

Poudre blanche. F = 150°C.

Analyse $C_{10}H_9N_5$:	Calc.% :	C 60,29	H 4,55	N 35,15
	Tr. :	60,12	4,40	35,20

I.R. (KBr) : 3100 (f) ; 3060 (f) ; 3035 (f) ; 2930 (f) ; 2845 (f) ; 1625 (F) ; 1550 (m) ; 1535 (F) ; 1500 (F) ; 1465 (m) ; 1450 (m) ; 1445 (m) ; 1435 (m) ; 1410 (m) ; 1385 (F) ; 1360 (m) ; 1345 (m) ; 1310 (F) ; 1260 (f) ; 1230 (f) ; 1185 (f) ; 1170 (f) ; 1100 (f) ; 1045 (f) ; 970 (f) ; 930 (m) ; 790 (m) ; 760 (f) ; 715 (m) ; 670 (f) ; 660 (m) ; 650 (m) et 645 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ ($CDCl_3$) : CH_3-3 : 2,70 ; CH_3-5 : 3,00 ; H-8 : 7,71 ($J_{7,8}$ = 8,3, $J_{8,9}$ = 4) ; H-7 : 8,25 ($J_{7,8}$ = 8,3, $J_{7,9}$ = 1,7) ; H-9 : 8,98 ($J_{7,9}$ = 1,7, $J_{8,9}$ = 4).

58 PYRIDO [2,3-d] TETRAZOLO [5,1-f] PYRIMIDINE

1 g ($6,1 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-2 (tétrazolyl-5')-3 pyridine 33 et 20 ml d'orthoformiate de méthyle sont mélangés et chauffés 2h à reflux. Le mélange formé, concentré au 1/3 puis refroidi, est filtré. Le solide jaune pâle obtenu est lavé avec un minimum de méthanol. On obtient 0,38 g ($2,2 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [2,3-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 58. (Rdt = 36 %). Ce produit est purifié par recristallisation dans l'orthoformiate de méthyle.

Poudre blanche. F = 220°C.

Analyse $C_7H_4N_6$: Calc.% : C 48,84 H 2,34 N 48,83
Tr. : 48,84 2,59 48,65

I.R. (KBr) : 3100 (f) ; 3060 (f) ; 3035 (f) ; 3005 (f) ; 2965 (f) ; 1620 (F) ; 1600 (f) ; 1550 (m) ; 1470 (m) ; 1430 (m) ; 1380 (f) ; 1365 (m) ; 1315 (f) ; 1280 (f) ; 1255 (f) ; 1240 (f) ; 1185 (f) ; 1150 (f) ; 1100 (f) ; 1045 (f) ; 1010 (m) ; 970 (m) ; 900 (F) ; 830 (f) ; 810 (F) ; 730 (f) et 695 (f) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : H-9 : 5,46 ($J_{9,10} = 4,5$, $J_{8,9} = 8$) ;
H-10 : 6,56 ($J_{9,10} = 4,5$, $J_{8,10} = 2$) ;
H-8 : 6,73 ($J_{8,10} = 2$, $J_{8,9} = 8$) ;
H-2 : 7,71.

59 PYRIDO [3,2-d] TETRAZOLO [5,1-f] PYRIMIDINE

1 g ($6,1 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (tétrazolyl-5')-2 pyridine 34 et 30 ml d'orthoformiate de méthyle sont mélangés puis chauffés 2h à reflux. Le mélange obtenu est évaporé à sec sous pression réduite et le solide ainsi formé est lavé avec du benzène. On obtient 0,72 g ($3,86 \times 10^{-3}$ mole) de pyrido [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 59. (Rdt = 63 %). Ce produit est recristallisé dans le méthanol.

Poudre blanche. F = 216°C.

Analyse $C_7H_4N_6$: Calc% : C 48,84 H 2,34 N 48,83
Tr. : 48,90 2,43 48,68

I.R. (KBr) : 3060 (f) ; 3040 (f) ; 1610 (F) ; 1545 (f) ; 1505 (m) ; 1470 (F) ; 1410 (m) ; 1380 (m) ; 1305 (f) ; 1270 (f) ; 1240 (m) ; 1185 (f) ; 1130 (f) ; 1100 (f) ; 1090 (m) ; 1040 (f) ; 1020 (f) ; 970 (m) ; 900 (f) ; 890 (F) ; 825 (m) ; 800 (F) ; 720 (F) et 680 (m) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO): H-8 : 5,56 ($J_{7,8} = 8,3$, $J_{8,9} = 4,3$) ;
H-7 : 6,10 ($J_{7,8} = 8,3$, $J_{7,9} = 1,5$) ;
H-9 : 6,65 ($J_{7,9} = 1,5$, $J_{8,9} = 4,3$) ;
H-5 : 7,62.

60 METHYL-5 PYRIDO [2,3-d] TETRAZOLO [5,1-f] PYRIMIDINE

1 g ($6,1 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-2 (tétrazolyl-5')-3 pyridine 33 et 4 ml d'orthoacétate d'éthyle sont mélangés puis chauffés 4 h à reflux. Le mélange est concentré au 1/3 sous pression réduite et refroidi. Le précipité jaune pâle

formé est filtré et lavé avec un minimum de méthanol puis avec de l'éther de pétrole. On obtient 0,385 g ($2,06 \times 10^{-3}$ mole) de méthyl-5 pyrido [2,3-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 60 (Rdt = 33,7 %).

Solide jaune pâle. F = 147°C.

Analyse $C_8H_6N_6$: Calc.% : C 51,60 H 3,23 N 45,20
Tr. : 51,83 3,39 45,10

I.R. (KBr) : 3060 (f) ; 3010 (f) ; 2980 (f) ; 2920 (f); 1640 (F) ; 1605 (m) ; 1560 (F) ; 1520 (m); 1480 (m) ; 1440 (m) ; 1385 (m) ; 1360 (m); 1335 (m) ; 1295 (f) ; 1270 (f) ; 1200 (f); 1170 (m) ; 1140 (m) ; 1105 (m) ; 1085 (m); 1030 (f) ; 1015 (f) ; 975 (m) ;870 (m) ; 830 (m) ; 805 (F) ; 790 (F) ; 730 (f) ; 710 (m) et 650 (f) cm^{-1}.

R.M.N. $\delta(CDCl_3)$: CH_3 : 3,27 ; H-9 : 7,79 ($J_{8,9}$ = 4,5, $J_{9,10}$ = 8) ; H-10 : 9,00 ($J_{8,10}$ = 2, $J_{9,10}$ = 8) ; H-8 : 9,21 ($J_{8,9}$ = 4,5, $J_{8,10}$ = 2).

61 METHYL-5 PYRIDO [3,2-d] TETRAZOLO [5,1-f] PYRIMIDINE

1 g ($6,1 \times 10^{-3}$ mole) d'amino-3 (tétrazolyl-5')-2 pyridine 34, 20 ml d'alcool éthylique et 2 ml d'orthoacétate d'éthyle sont mélangés puis chauffés 2 h à reflux. Le mélange, évaporé à sec sous pression réduite, est lavé avec de l'éther de pétrole. On obtient 1,05 g ($5,6 \times 10^{-3}$ mole) de

méthyl-5 pyrido [3,2-d] tétrazolo [5,1-f] pyrimidine 61. (Rdt = 91,7 %). Ce produit est recristallisé dans l'alcool méthylique.

Poudre blanche. F = 246°C.

Analyse $C_8H_6N_6$: Calc.% : C 51,60 H 3,23 N 45,20
Tr. : 51,68 3,12 45,20

I.R. (KBr) : 3050 (f) ; 3020 (f) ; 2900 (f) ; 1625 (F); 1520 (m) ; 1465 (m) ; 1420 (m) ; 1405 (m); 1370 (m) ; 1325 (f) ; 1280 (f) ; 1265 (f); 1240 (f) ; 1210 (f) ; 1155 (m) ; 1100 (m) ; 1080 (m) ; 1020 (f) ; 980 (f) ; 970 (m) ; 850 (f) ; 825 (m) ; 790 (f) ; 720 (F) ; 690 (f) et 650 (F) cm^{-1}.

R.M.N. δ (DMSO) : CH_3 : 0,58 ;
H-8 : 5,52 ($J_{7,8}$ = 8,5, $J_{8,9}$ = 4,3) ;
H-7 : 6,01 ($J_{7,8}$ = 8,5, $J_{7,9}$ = 1,5) ;
H-9 : 6,60 ($J_{7,9}$ = 1,5, $J_{8,9}$ = 4,3).

B I B L I O G R A P H I E

1 L. Klisiecki, E. Sucharda, Roczniki, Chem. (1923) 3, 251-60.

2 A. Philips, Ber. (1894) 27, 840.

3 C.C. Price, D.Y. Curtin, J. Am. Chem. Soc. (1946) 68, 914.

4 E. Sucharda, Ber. (1925) 58, 1727.

5 R.K. Robins, G.H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc. (1955) 77, 2256-60.

6 R.K. Robins, G.H. Hitchings, J. Am. Chem. Soc. (1956) 78, 973-6.

7 W.L.F. Armarégo, J. Chem. Soc. (1962) 4, 4094-103.

8 V. Oakes, R. Pascoe, H.N. Rydon, J. Chem. Soc. (1956) 1045-54.

9 G.H. Hitchings, R.K. Robins, US. 2.686.781 Août 17-1954 Chem. Abst. (1956) 50, 1932g.

10 G.H. Hitchings, K.W. Ledig, US. 2.937.284 17 mai 1960 Chem. Abst. (1961) 55, 25999a.

11 V. Groupe, R.M. Dougherty, R.A. Manaker, J. Bacteriol. (1956) 72, 604-9.

12 G.H. Hitchings, Drugs, Parasites, Hosts, Symp. Middlesex Hosp. Med. School (1962) 196-210.

13 O.D. Bird, V. Oakes, K. Undheim, R.N. Rydon, Coll. Sci. Technol. Manchester, Eng. Pteridine Chem. Proc. Intern. Symp. 3rd Stuttgart (1962) 417-25.

14 J.J. Burchall, G.H. Hitchings, Mol. Pharmacol. (1965) I (2), 126-36.

15 G.H. Hitchings, J.J. Burchall, R. Ferene, Symp. Soc. Gen, Microbiol. (1966) 16, 294-300.

16 A. Albert, A. Hampton, J. Chem. Soc. (1954) 505-13.

17 S.F. Mason, J. Chem. Soc. (1957) 4874-80.

18 D.D. Perrin, Y. Inoue, Proc. Chem. Soc. (1960) 342-3.

19 Y. Inoue, Tokoli, Tétrahédron (1964) 20 (2), 243-60.

20 G. Favini, I. Vandoni, M. Simonetta, Theoret. Chem. Acta, (1965) 3 (1), 45-58.

21 G. Favini, I. Vandoni, M. Simonetta, Theoret. Chem. Acta (1965) 3 (5), 418-25.

22 W.L.F. Armarégo, B. Spinner, Spectrochim. Acta (1966) 22 (1), 117-23.

23 Wait Wesley, J. Mol. Spectry, (1966) 19 (1), 25-33.

24 J.W. Bunting, D.D. Perrin, J. Chem. Soc. B Phys. Org. (1966) (5) 436-8.

25 W.L.F. Armarégo, Batterman, J. Chem. Soc. B. Phys. Org. (1966) (8) 750-3.

26 J.W. Bunting, D.D. Perrin, J. Chem. Soc. B (1967) (10) 950-4.

27 I.R. Gelling, W.J. Irwin, D.G. Wibberley, J. Chem. Soc. B (1969) (5) 513-17.

28 T. Higashino, E. Hayashi, Chem. Pharm. Bull. (1972) 20 (4) 772-7.

29 T. Higashino, E. Hayashi, Chem. Pharm. Bull. (1970) 18 (7) 1457-64.

30 L. Capuano, W. Ebner, J. Schrepfer, Ber. (1970) 103 (1) 82-9.

31 L. Godefroy, G. Quéguiner, P. Pastour, C. R. Acad. Sci. (1973) 277 (c), 703-6.

32 S. Trofinko, J. Am. Chem. Soc. (1967) 89 (19) 4948-52.